

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ярославский государственный технический университет»**

На правах рукописи

Рожков Сергей Сергеевич

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ**

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель
кандидат химических наук
Овчинников К. Л.

Ярославль – 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Реакции внутримолекулярной дегидратации моноамидов и моногидразидов малеиновой кислоты и их аналогов.....	9
1.1.1 Синтез <i>N</i> -замещённых малеинимидов.....	10
1.1.2 Синтез <i>N</i> -замещённых 5-иминофуран-2(5 <i>H</i>)-онов.....	14
1.1.3 Кинетический и термодинамический контроль реакции внутримолекулярной дегидратации моноамидов малеиновой кислоты.....	18
1.1.4 Внутримолекулярная дегидратация моногидразидов малеиновой кислоты и их структурных аналогов.....	26
1.1.4.1 Синтез <i>N</i> -аминомалеинимидов, <i>N</i> -амино-изо-малеинимидов и 1,2-дигидропиридазин-3,6-дионон.....	27
1.1.4.2 Синтез производных 1,3,4-оксадиазола.....	29
1.2 Реакции нуклеофильного присоединения к <i>N</i> -замещённым малеинимидам и 5-иминофуран-2(5 <i>H</i>)-онам.....	33
1.2.1 Взаимодействие <i>N</i> -замещённых малеинимидов с нуклеофильными агентами.....	34
1.2.2 Взаимодействие <i>N</i> -замещённых 5-иминофуран-2(5 <i>H</i>)-онов с нуклеофильными агентами.....	37
1.3 Применение <i>N</i> -замещённых малеинимидов, 5-иминофуран-2(5 <i>H</i>)-онов, производных 1,3,4-оксадиазола и 3,4-дигидрохиноксалин-2(1 <i>H</i>)-она.....	40
1.3.1 Полимерные и люминесцентные материалы.....	40
1.3.2 Биологически активные соединения.....	44
2 ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	47
2.1 Синтезы на основе моноамидов малеиновой кислоты.....	47
2.1.1 Синтез <i>N</i> -арилмалеинимидов.....	47
2.1.2 Синтез производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1 <i>H</i>)-она.....	55
2.2 Синтез и реакции соединений на основе (<i>Z</i>)-4-(2-арилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.....	59

2.2.1 Синтез 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот.....	59
2.2.2 Синтез производных (E)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот.....	67
2.2.3 Взаимодействие (E)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот с о-фенилендиамином.....	69
2.2.4 Гидрирование двойной связи 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот	71
2.2.5 Синтез N'-ароил-5-гидразонофуран-2(5H)-онов с применением хлорокиси фосфора.....	72
2.2.6 Синтез N'-ароил-5-гидразонофуран-2(5H)-онов с применением этилхлорформиата.....	75
2.2.7 Перегруппировка N'-ароил-5-гидразонофуран-2(5H)-онов.....	76
2.2.8 Взаимодействие N'-ароил-5-гидразонофуран-2(5H)-онов с ароматическими аминами	78
2.3 Дегидрирование производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она с применением хлоранила.....	80
2.4 Возможные направления практического применения соединений.....	82
2.4.1 Флуоресцентные свойства 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и их производных	82
2.4.2 Ингибирование термоокислительной полимеризации полибутадиена.....	86
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	88
3.1 Исходные соединения	88
3.2 Применяемые методы анализа.....	88
3.3 Методики синтеза соединений.....	89
3.3.1 Общая методика синтеза моноамидов малеиновой кислоты.....	89
3.3.2 Методика синтеза N-арилмалеинимидов.....	91
3.3.3 Методика синтеза N-арил-изо-малеинимидов.....	93
3.3.4 Получение ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты.....	94

3.3.5 Методика синтеза этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата.....	96
3.3.6 Общая методика синтеза (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.....	97
3.3.7 Получение 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот	98
3.3.8 Методики синтеза производных 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот.....	100
3.3.9 Методика синтеза 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1 <i>H</i>)-онов.....	104
3.3.10 Методика синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановых кислот 115.....	105
3.3.11 Получение <i>N</i> '-ароил-5-гидразонофуран-2(5 <i>H</i>)-онов.....	106
3.3.12 Получение 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот путём перегруппировки <i>N</i> '-ароил-5-гидразонофуран-2(5 <i>H</i>)-онов.....	107
3.3.13 Методика синтеза фениламида (Z)-4-(2-бензоилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты 117.....	108
3.3.14 Методика синтеза <i>N</i> '-[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов 118.....	109
3.3.15 Методика дегидрирования производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1 <i>H</i>)-она.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
Основные публикации автора по теме работы.....	114
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
Приложение А.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Малеиновая кислота и её производные являются распространёнными реагентами в органическом синтезе ввиду их доступности, низкой стоимости и большого синтетического потенциала. Благодаря этому химия производных малеиновой кислоты активно развивается в настоящее время. Кроме того, азотсодержащие производные малеиновой кислоты и гетероциклические соединения на их основе, такие как замещённые малеинимиды, 5-иминофуран-2(5*H*)-оны, 1,3,4-оксадиазолы и дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны находят широкое практическое применение во многих областях науки и техники. Они используются при производстве лекарственных препаратов, гербицидов, инсектицидов, полимерных и композиционных материалов. Например, производство термостойких авиационных углепластиков на основе бис-малеинимидов. Ароматические производные 1,3,4-оксадиазола используются при создании флуоресцентных красок и электропроводящих слоёв органических светодиодов. Замещённые 5-иминофуран-2(5*H*)-оны находят всё большее применение в органическом синтезе в качестве ацилирующих агентов, например при получении таких поверхностно активных веществ, как диамины и амидоэфиры малеиновой кислоты.

Совокупность представленных факторов делает разработку новых методов синтеза перечисленных соединений, а также получение новых представителей и исследование их реакционной способности актуальной задачей.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с тематическим планом ЯГТУ, проводимым по заданию Федерального агентства по образованию РФ по теме: «Разработка инновационных методов получения полифункциональных соединений – биологически активных веществ, мономеров и высокомолекулярных соединений» на 2013 г (№ 3.8513.2013), а также программой стратегического развития ФГБОУ ВПО ЯГТУ по теме «Материалы с новыми свойствами» 2012-2016 гг. (№ 0120 1275353).

Целью работы является исследование синтетических возможностей азотсодержащих производных малеиновой кислоты для разработки методов получения и синтеза новых гетероциклических соединений.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи:

1. Исследовать синтетические возможности амидов и имидов малеиновой кислоты для синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты.

2. Разработать удобный лабораторный способ синтеза *N*-арилмалеинимидов на основе реакции циклизации *N*-арилмалеинамидов.

3. Исследовать реакцию циклизации (*Z*)-4-(*N'*-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот с использованием дегидратирующих агентов.

4. Провести синтез новых гетероциклических соединений исходя из (*Z*)-4-(*N'*-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

Научная новизна. Разработан новый метод синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты на основе *N*-арилмалеинамидов, который позволяет исключить стадию синтеза *N*-арилмалеинимидов. Разработаны новые методы синтеза изомерно чистых (*E*)- и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот. Впервые синтезированы соединения ряда (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот. Получены новые производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она взаимодействием (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с *o*-фенилендиамином.

Практическая значимость работы. Обнаружено, что (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота и нитрил (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты проявляют флуоресцентные свойства и могут быть использованы как оптические отбеливатели для белых пигментов. Выявлено, что этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат может применяться как ингибитор полимеризации олигомерного полибутадиена в процессе его функционализации малеиновым ангидридом при производстве

адгезионных присадок для дорожных битумов и компонента связующего состава для заводов абразивного инструмента. Проведён синтез ранее не описанных N' -[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов и 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, которые могут найти применение в качестве билдинг-блоков при создании комбинаторных библиотек для биоскрининга. Предложен удобный лабораторный способ получения N -арилмалеинимидов с преимущественно акцепторными заместителями в ароматическом кольце. Разработан метод получения ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты, обеспечивающий более высокий выход продукта в сравнении с известным способом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез N -арилмалеинимидов путём циклизации N -арилмалеинамидов с использованием этилхлорформиата.
2. Метод синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты на основе N -арилмалеинамидов.
3. Способы получения (*E*)- и (*Z*)-изомеров 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов исходя из (*Z*)-4-(N' -ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.
4. Получение новых продуктов: (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот.
5. Синтез новых производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она путём взаимодействия (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и N' -ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с *o*-фенилендиамином.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались на Международной молодёжной научно-практической конференции «Альфред Нобель и достижения мировой науки и цивилизации за 110 лет» (Казань, 2011); IV Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2011», посвящённой 300-летию М.В. Ломоно-

сова и Международному году химии (Москва, 2011); Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012); 65 Научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием (Ярославль, 2012); III Всероссийской конференции по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Международной научно-практической конференции «Общество, наука и инновации» (Уфа, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непереломных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи из списка журналов, рекомендованных ВАК, и 9 тезисов докладов конференций различных уровней, получен один патент РФ.

Личный вклад автора. Непосредственное участие во всех этапах работы. Постановка задач, планирование и личное выполнение экспериментальной работы, интерпретация аналитических данных, обобщение и обсуждение полученных результатов, формулирование выводов.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, заключения, списка используемых сокращений и списка использованной литературы. Работа изложена на 133 страницах, в том числе приложение на 2 страницах, содержит 10 таблиц, 16 рисунков. Список литературы включает 132 источника.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данной части работы изложены известные пути синтеза азотсодержащих соединений, которые получают на основе производных малеиновой кислоты, их реакции с участием активированной двойной связи, а также основные направления их применения. К этим соединениям относятся *N*-замещённые малеинимиды, *N*-замещённые 5-иминофуран-2(5*H*)-оны, часто называемые в литературе *изо*-малеинимидами, и β -(1,3,4-оксадиазолил)акриловые кислоты. Кроме того, в обзоре рассмотрены примеры получения и характерных реакций некоторых структурных аналогов вышеперечисленных соединений, что позволяет в большей степени раскрыть представляемую тематику.

1.1 Реакции внутримолекулярной дегидратации моноамидов и моногидразидов малеиновой кислоты и их аналогов

Наиболее распространённым методом получения *N*-замещённых малеинимидов и *изо*-малеинимидов является внутримолекулярная дегидратация моноамидов малеиновой кислоты. В зависимости от условий, в результате реакции может образоваться индивидуальный продукт – малеинимид или *изо*-малеинимид, либо их смесь. Основными факторами, определяющими направление реакции являются структура исходного моноамида, применяемый дегидратирующий агент и температура реакции. Внутримолекулярная дегидратация замещённых моногидразидов малеиновой кислоты может протекать с образованием соответствующих *N*-аминомалеинимидов, *N*-амино-*изо*-малеинимидов, 1,2-дигидропиридазин-3,6-дионов и, в случае *N*-ацилмоногидразидов малеиновой кислоты, замещённых 1,3,4-оксадиазолов. Направление реакции, так же как и в случае моноамидов малеиновой кислоты, зависит, главным образом, от структуры исходного гидразида, типа дегидратирующего агента и температуры реакции.

1.1.1 Синтез *N*-замещённых малеинимидов

Малеинимиды представляют собой пятичленные ненасыщенные циклические соединения, которые можно описать как производные пиррол-2,5-диона. Их насыщенные пятичленные аналоги, чаще всего получают путём конденсации ангидридов вицинальных дикарбоновых кислот с аминами при повышенной температуре [1]. Например, взаимодействием янтарного ангидрида с алифатическими или ароматическими аминами, с выделением или без выделения промежуточного моноамида **1**, получают имиды янтарной кислоты **2** [2 – 4] (схема 1.1). Использование янтарной кислоты в таких синтезах вместо соответствующего ангидрида является менее эффективным и требует больших энергетических затрат, например микроволнового излучения [5].

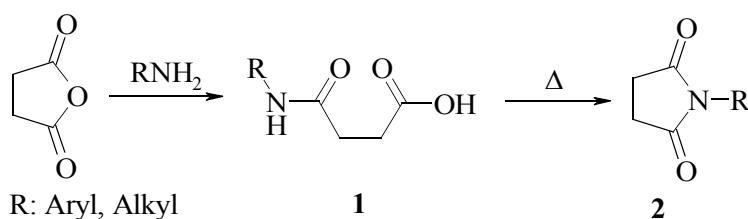
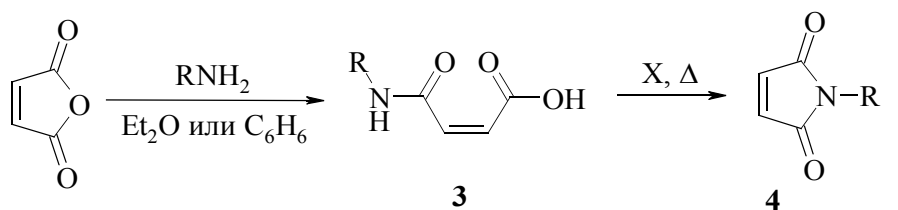


Схема 1.1

Для большинства насыщенных моноамидов вицинальных дикарбоновых кислот, таких, как янтарная, замыкание в имидный цикл происходит достаточно легко, например, при кипячении в инертном растворителе или просто при нагревании. При этом суммарный выход продукта по обеим стадиям достигает до 80 % [6]. Добавление в реакционную смесь гексаметилдисилазана в сочетании с кислотами Льюиса или проведение реакции в среде ионной жидкости позволяет увеличить суммарный выход целевых имидов до 90 – 95 % [7, 8]. Использование микроволнового излучения позволяет уменьшить время проведения подобных реакций с нескольких часов до нескольких минут, однако при этом наблюдается снижение выхода продукта по сравнению с классическим методом до 60 % [6].

Имиды малеиновой кислоты (малеинимиды) **4** обычно получают по схеме аналогичной схеме получения имидов янтарной кислоты (схема 1.2). Реакцию чаще всего проводят с выделением промежуточных моноамидов

(амидокислот) **3**, синтез которых легко осуществляется практически с количественными выходами. Главной особенностью данного превращения является то, что при нагревании моноамидов малеиновой кислоты в растворе или в расплаве замыкание в имидный цикл не происходит. При попытках провести реакцию при высоких температурах, порядка 180 °С, наблюдается разрушение исходных соединений, сопровождающееся образованием большого количества полимерных продуктов. Выход целевого продукта в таких реакциях очень низкий [9].



X: 1) Ac₂O, NaOAc;

2) Ионные жидкости [Bmim][PF₆] или [Bmim][BF₄];

3) C₆H₆, гексаметилдисилазан, ZnCl₂;

4) ДМФА, MePh, TsOH; 5) ДЦК, AlkOH;

6) Et₄NOTs, MeSO₃H; 7) Ac₂O, Fe(CO)₄;

8) *N'*-Трифторацетоксисукцинимид, коллидин.

9) AcCl, Et₃N

R: Aryl, Alkyl

Схема 1.2

В современной органической химии для осуществления этой реакции используют специальные методы, обеспечивающие более мягкие условия, но требующие дополнительных дегидратирующих реагентов, чаще всего кислотного характера (схема 1.2). Наиболее широкое применение нашёл метод, в котором используется уксусный ангидрид в комбинации с ацетатом натрия, калия или цинка [10 – 15]. Такой подход позволяет добиться суммарного выхода продукта по обеим стадиям 50 – 85 %. Существенный недостаток такого метода – необходимость использования большого мольного избытка уксусного ангидрида. Помимо этого, метод не обеспечивает удовлетворительного выхода при синтезе алифатических малеинимидов. Применение смеси гексаметилдисилазана в сочетании с кислотами Льюиса даёт возможность синтезировать ароматические малеинимиды с более высокими выходами: 93 – 97 % [7]. Получать требуемые продукты как с алкильными, так и с арильными за-

местителями с выходами 92 – 98 %, позволяет проведение реакции в среде ионных жидкостей [8]. Имеются примеры синтезов с использованием *n*-толуолсульфоновой кислоты в смеси ДМФА и толуола с азеотропной отгонкой воды, с выходом целевых малеинимидов 89 – 93 % [16]. Также в качестве эффективного дегидратирующего агента для получения как ароматических, так и алифатических малеинимидов с хорошими выходами, используется *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид [17]. Помимо этого, в качестве дегидратирующих агентов могут применяться определённые аммонийные соли, например, тетраэтиламмоний тозилат в комбинации с метансульфоновой кислотой в толуоле. Этим методом можно получать алифатические и ароматические малеинимиды с выходами 65 – 94 % [17]. Известно использование в качестве дегидратирующего агента уксусного ангидрида в сочетании с тетракарбонилжелезом [18]. Авторы данной публикации предполагают, что при координации тетракарбонилжелеза с моноамидом малеиновой кислоты двойная связь становится по свойствам ближе к одинарной, и это облегчает циклизацию. Недостатком этого метода является очень низкий выход целевого продукта – 14 %.

Имеются данные о получении малеинимидов **4** из амидокислот **3** с использованием комбинации диметилсульфата, карбоната натрия и бромида тетрабутиламмония в смеси воды и 1,2-дихлорэтана [19]. Авторы предполагают, что в качестве промежуточного продукта в данном случае образуется метиловый эфир соответствующей амидокислоты. Таким методом можно получать как ароматические, так и алифатические малеинимиды с выходами до 98 %. Также в литературе описан метод синтеза малеинимидов с использованием в качестве циклизующего агента *N'*-трифторацетоксисукцинимида в присутствии 2,4,6-коллидина в безводном ДМФА с выходами 65 – 89 % [20]. Целевые малеинимиды с арильными или алкильными заместителями у атома азота также можно получить с использованием ацетилхлорида в присутствии триэтиламина с удовлетворительными выходами [21].

Альтернативный метод синтеза малеинимидов без трудноосуществи-

мой стадии циклизации моноамидов малеиновой кислоты, позволяющий получать продукты с высокой степенью чистоты, описан в работах [18, 22]. Данный способ включает в себя три стадии. На первой стадии проводят реакцию Дильса-Альдера между малеиновым ангидридом и фураном или цикlopентадиеном с получением аддукта **5**. Далее идёт синтез имидов **6**, который осуществляют путём конденсации аддукта **5** и соответствующего амина при нагревании в подходящем растворителе без добавления дегидратирующих агентов. На последней стадии проводят требующий сильного нагревания ретродиеновый синтез, который приводит к образованию целевых малеинимидов **4** (схема 1.3). Данная реакция легко осуществляется как при использовании ароматических, так и алифатических аминов и обеспечивает высокие выходы целевых продуктов. Очевидным недостатком метода является проведение дополнительных стадий.

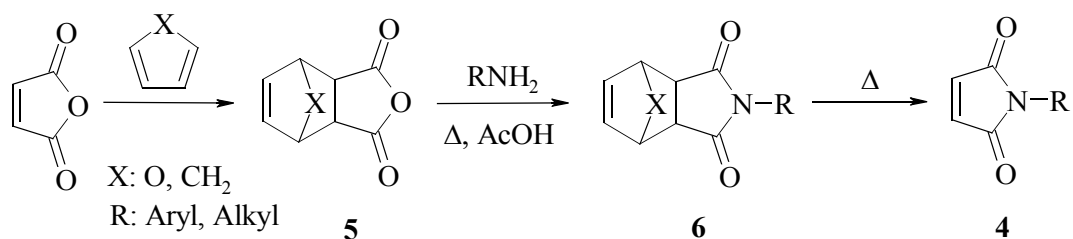


Схема 1.3

Описанный подход позволяет использовать в качестве субстратов для получения *N*-алкилзамещённых малеинимидов не только амины, но и алкилгалогениды. В этом случае реакцию осуществляют в соответствии со схемой 1.4. В качестве базового соединения используют аддукт реакции Дильса-Альдера **7**, получаемый взаимодействием фурана и незамещённого малеинимида.

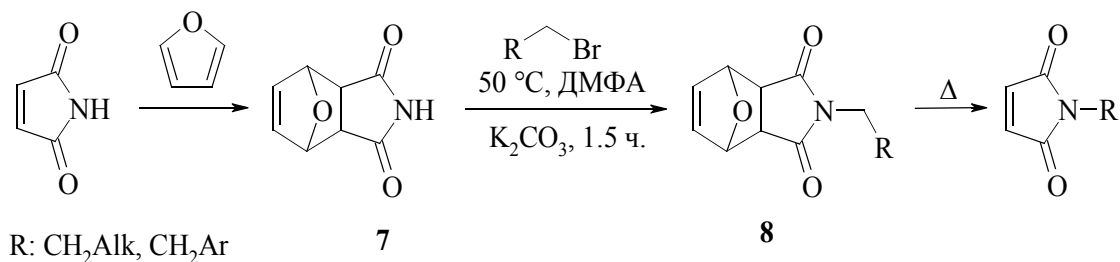


Схема 1.4

На первой стадии проводят алкилирование аддукта соответствующим алкилгалогенидом в ДМФА в присутствии карбоната калия с получением за-

мещённого имида **8**. Далее полученный продукт подвергают термолизу с выделением целевых *N*-алкилмалеинимидов **4** [22].

Другой метод синтеза *N*-алкилмалеинимидов, не использующий циклизацию моноамидов малеиновой кислоты, основывается на реакции Мицунобу [14, 23]. В данном случае в качестве исходных соединений используют первичные спирты и незамещённый малеинимид (схема 1.5).

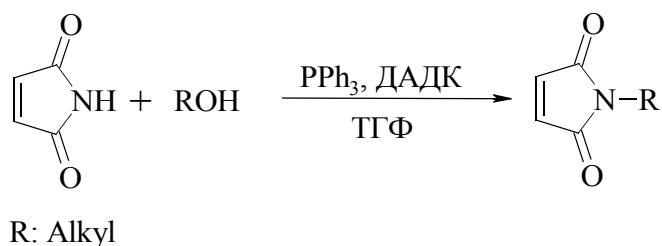


Схема 1.5

Реакцию осуществляют в присутствии трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата (ДАДК) в безводном тетрагидрофуране. Существенную роль в данной реакции играет порядок прибавления реагентов и их стехиометрические соотношения. Метод позволяет получать *N*-алкилмалеинимиды с выходом 48 – 95 %.

1.1.2 Синтез *N*-замещённых 5-иминофуран-2(5*H*)-онов

5-Иминофуран-2(5*H*)-оны являются структурными изомерами маленимидов, и поэтому в литературе их часто называют *изо*-малеинимидами. Ещё во второй половине XX века было обнаружено, что при циклизации моноамидов малеиновой кислоты с помощью дегидратирующих агентов помимо малеинимидов могут образовываться *изо*-малеинимиды. В отличие от малеинимидов химия *изо*-малеинимидов сравнительно мало изучена. Первые публикации, посвящённые синтезу этих соединений, появились в середине прошлого века.

В одной из первых работ, обобщающих успехи в области синтеза *изо*-малеинимидов **9**, описывается их синтез с применением *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида, а также этилхлорформиата или ангидрида трифторуксусной кислоты в сочетании с триэтиламином при пониженной или комнатной

температуре с выходами 50 – 90 % (схема 1.6) [21].

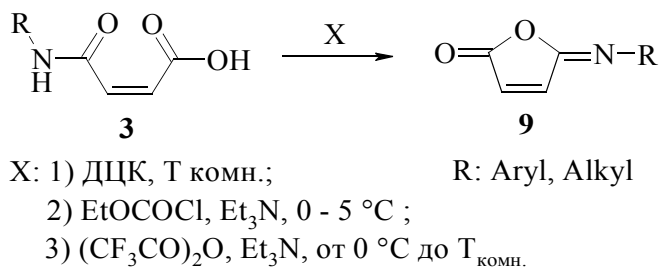


Схема 1.6

Авторы указанной работы отмечают, что *изо*-малеинимиды **9** в кислой среде быстро гидролизуются с получением исходных кислот **3**. Для исключения этого негативного процесса в случае применения этилхлорформиата или ангидрида трифторуксусной кислоты используют слабое основание – триэтиламин, которое акцептирует выделяющийся в ходе реакции хлороводород. Подобные подходы синтеза *изо*-малеинимидов использовались и в более поздних работах [18 – 26]. Также в качестве дегидратирующих агентов для получения *изо*-малеинимидов могут быть использованы ацетилхлорид или уксусный ангидрид в комбинации с триэтиламином при пониженной температуре (около -20 °C) [27]. В качестве эффективного аналога *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида при циклизации моноамидов малеиновой кислоты в *изо*-малеинимиды возможно использование 2-хлор-1,3-диметилимидазолинийхлорида в сочетании с триэтиламином, выход 53 – 81 % [28].

Изо-малеинимиды, имеющие один или два метильных заместителя у атомов углерода при двойной связи, могут быть получены при использовании в качестве дегидратирующего агента комбинации уксусного ангидрида и *N,N'*-диметилацетамида в присутствии нафтената кобальта с выходами до 95 % [29].

Недостатком практически всех указанных выше методов получения *изо*-малеинимидов является протекание конкурентной реакции образования соответствующего малеинимида, что очевидно приводит к снижению выхода целевого продукта. Этого недостатка лишён метод, использующий в качестве дегидратирующего агента 1,3,5-трихлортриазин [30] (схема 1.7).

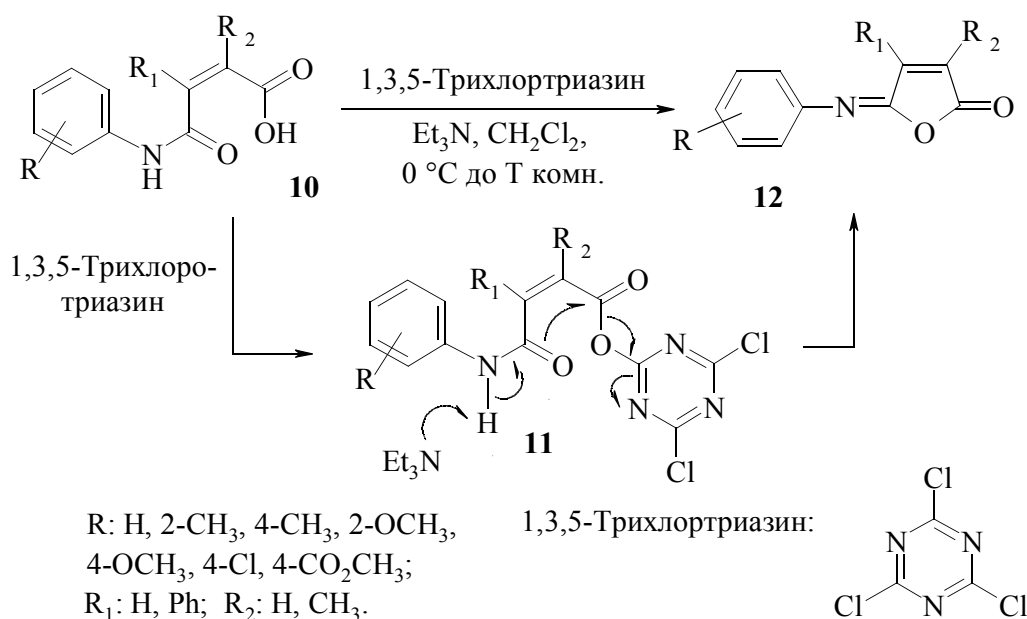


Схема 1.7

Согласно данному методу замыкание в цикл соответствующих моноамидов метил- и фенилмалеиновой кислоты **10** осуществляют при температуре от 0°C до комнатной в течение восьми часов в присутствии трёхкратного мольного избытка триэтиламина (схема 1.7). По мнению авторов работы [30] реакция протекает через образование промежуточного соединения – 2,4-дихлортриазиноилмалеата **11**. Целевые *изо*-малеинимиды **12** были получены с выходами 90 – 98 %.

Совсем недавно была опубликована статья, посвящённая синтезу *N*-замещённых *изо*-малеинимидов **13** из моноамидов maleиновой кислоты **3** с применением ангидрида пропанфосфорной кислоты в качестве дегидратирующего агента (схема 1.8) [31]. Авторы описывают экологически безопасный и экономически эффективный метод синтеза *N*-замещённых *изо*-малеинимидов. Синтез проводят в этилацетате, с добавлением двукратного мольного избытка *N*-метилморфолина (*N*-ММ), причём *N*-ММ добавляют ещё до введения ангидрида пропанфосфорной кислоты. Такой порядок добавления реагентов позволяет уменьшить вероятность протекания побочных реакций, а также способствует гомогенизации системы. Основание необходимо для перевода карбоксильной группы исходной кислоты **3** в более нуклеофильный карбоксилат-анион. Кроме того, поскольку кислая среда способствует гидролизу

изо-малеинимидов в исходные моноамиды, основание необходимо для нейтрализации выделяющийся в ходе реакции пропанфосфорной кислоты. Выходы 51 – 96 %.

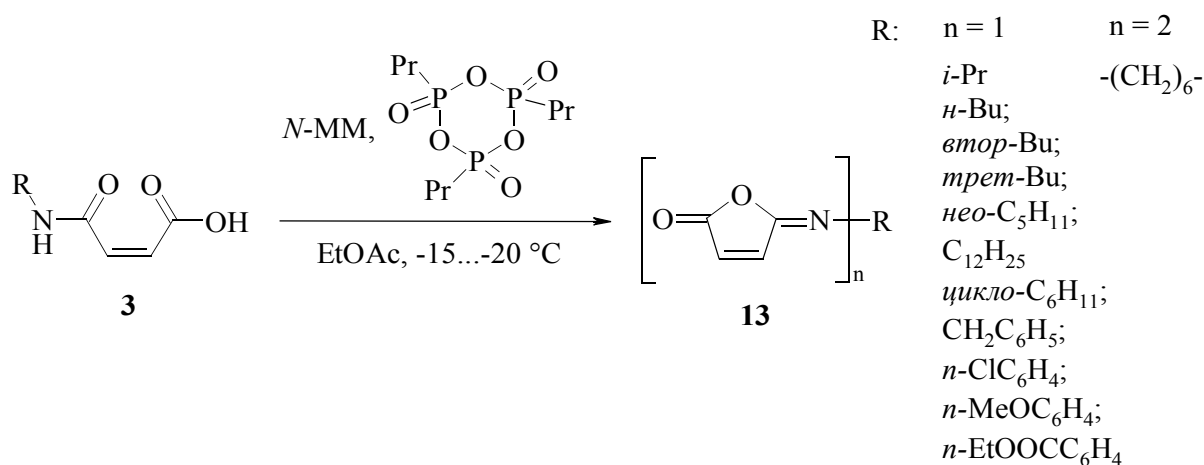


Схема 1.8

Селективный синтез *N*-арилзамещённых *изо*-малеинимидов, не приводящий к образованию соответствующих имидов, также можно осуществить за две стадии с применением хлорной кислоты. На первой стадии проводят дегидратацию моноамидов малеиновой кислоты **14** в уксусном ангидриде с добавлением хлорной кислоты, приводящую к получению хлоратов **15** соответствующих *изо*-малеинимидов, выход 80 – 82 %. На второй стадии полученные хлораты разрушают с помощью гидрокарбоната натрия и выделяют целевые *изо*-малеинимиды **16** с выходами 80 – 82 % [32] (схема 1.9).

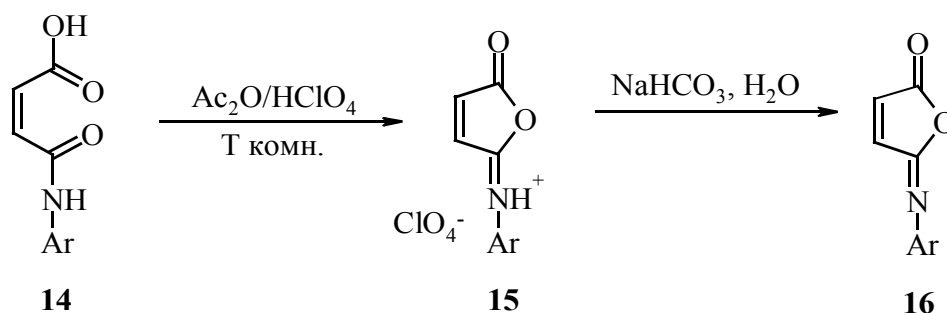


Схема 1.9

Перспективным аналогом хлорной кислоты при получении солей *N*-арил-*изо*-малеинимидов из *N*-арилзамещённых моноамидов малеиновой кислоты является тетрафторборная кислота. Существенным преимуществом образующихся тетрафторборатов *N*-арил-*изо*-малеинимидов является их бо-

лее высокая растворимость в органических неполярных растворителях в сравнении с соответствующими хлоратами [33].

1.1.3 Кинетический и термодинамический контроль реакции внутримолекулярной дегидратации моноамидов малеиновой кислоты

При проведении реакции внутримолекулярной дегидратации моноамидов малеиновой кислоты в зависимости от условий, а именно: структуры субстратов, природы дегидратирующих агентов, наличия основания и температуры, могут образовываться малеинимиды, *изо*-малеинимиды, а также их смеси. Кроме того, во многих работах описана изомеризация *изо*-малеинимидов в соответствующие малеинимиды [12, 21, 34, 25] (схема 1.10).

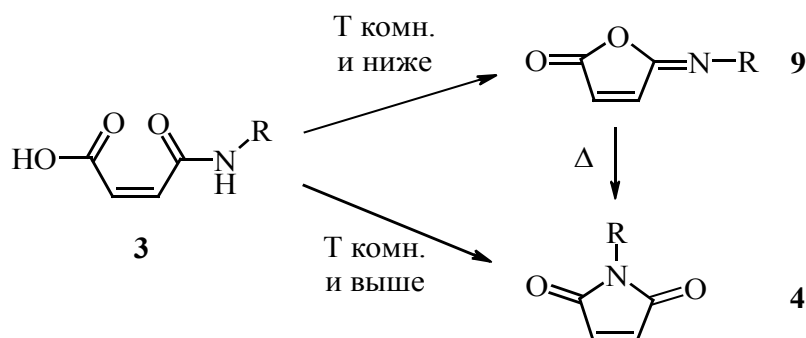


Схема 1.10

В указанных выше работах отмечается, что при циклизации моноамидов малеиновой кислоты изначально образуются *изо*-малеинимиды – кинетически контролируемые продукты, которые в дальнейшем изомеризуются в соответствующие малеинимиды – термодинамически контролируемые продукты. Это предположение подкреплено большим количеством экспериментальных данных, а также результатами квантово-химических расчётов [35].

Так, авторами публикации [21] описана изомеризация нескольких *N*-алкил и *N*-арилзамещённых *изо*-малеинимидов **9** в соответствующие малеинимиды **4** с помощью ацетата натрия и триэтиламмония в среде бензола или уксусного ангидрида (схема 1.11). Изомеризацию проводят при повышенной температуре в течение от 1 до 16 часов с выходами от 35 до 90 %, причём данная реакция протекает лишь в присутствии ацетата натрия или ацетата

триэтиламмония.

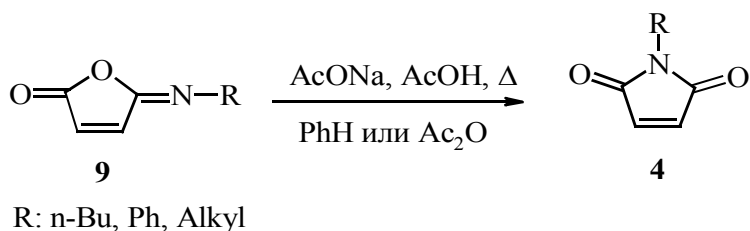


Схема 1.11

Механизм изомеризации с участием ацетат-аниона, предложенный этими же авторами авторами, представлен на схеме 1.12. Они предполагают, что на первой стадии изомеризации происходит нуклеофильное присоединение ацетат-аниона к карбонильному атому углерода *изо*-малеинимида с получением частицы **17**. Далее происходит раскрытие цикла с получением аниона **18**. На последнем этапе происходит замещение ацетат-аниона атомом азота амида, в результате чего образуется целевой малеинимид [21].

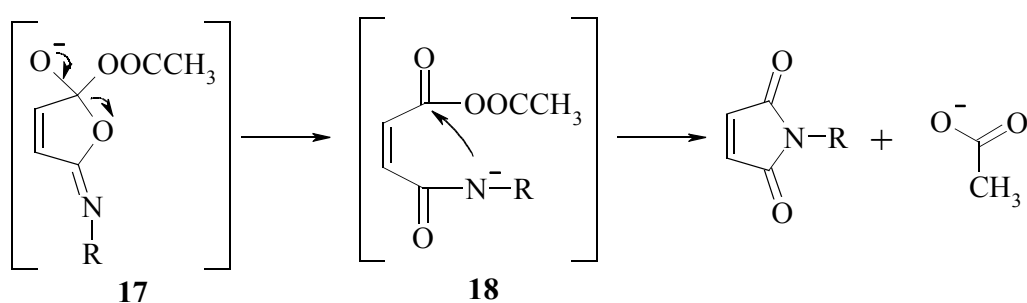


Схема 1.12

Лёгкость изомеризации *N*-замещённых *изо*-малеинимидов в *N*-замещённые малеинимиды в условиях, описанных выше, указывает на возможность того, что *изо*-малеинимиды могут быть основными продуктами дегидратации моноамидов малеиновой кислоты при использовании ацетилхлорида в сочетании с триэтиламином или уксусного ангидрида с ацетатом натрия при синтезе малеинимидов (схема 1.2, стр. 11). Изомеризации *изо*-малеинимидов в малеинимиды в условиях синтеза может приводить к тому, что в результате реакции выделяют только малеинимиды.

Способность *изо*-малеинимидов изомеризоваться в соответствующие малеинимиды применяется для препаративного получения *N*-(2,5-дикарбоксифенил)малеинимида, используемого в качестве мономера [34]. Авторам

не удалось осуществить прямой синтез целевого малеинимида из соответствующего моноамида малеиновой кислоты с использованием уксусного ангидрида и ацетата натрия. Данная проблема была решена за счёт применения двухстадийной методики, в которой на первой стадии из соответствующего моноамида малеиновой кислоты **19** получают *изо*-малеинимид **21**. На второй стадии он подвергается изомеризации в требуемый продукт **22** путём нагревания до 135 – 140 °С в инертном растворителе в присутствии каталитических количеств уксусного ангидрида. Авторами предложена следующая схема превращения (схема 1.13). Формирование целевого имида **22** напрямую из смешанного ангидрида **20** путём нуклеофильной атаки атома азота по карбонильной группе не происходит из-за стерических затруднений, создаваемых расположенной по соседству в ароматическом кольце карбоксильной группой.

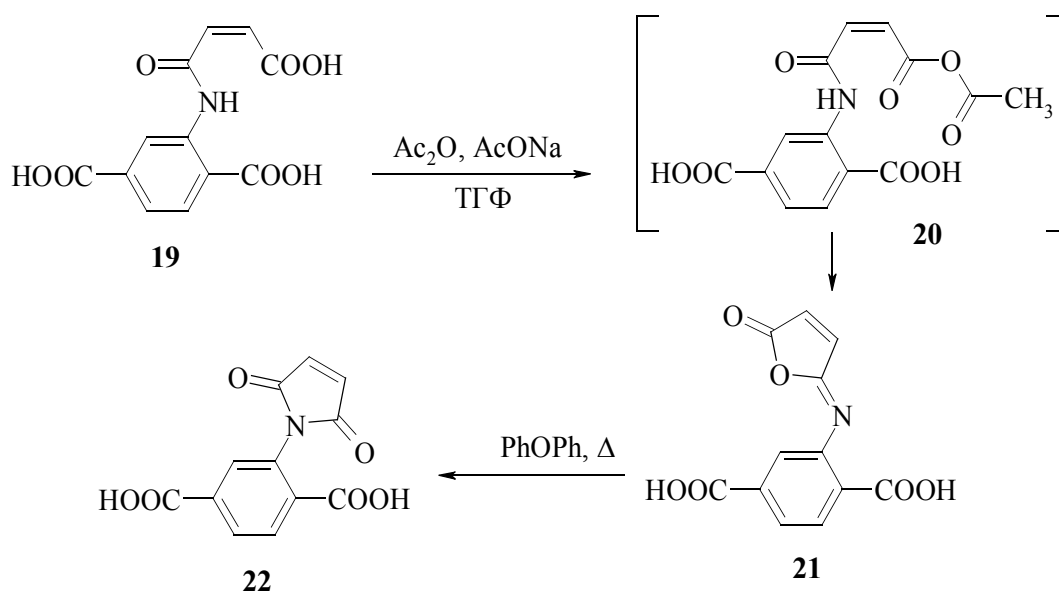


Схема 1.13

При отсутствии пространственных препятствий, например, при использовании в качестве исходного соединения продукта ацилирования 4-аминобензойной кислоты малеиновым ангидридом, целевой малеинимид в описанных выше условиях образуется напрямую [36].

Ещё один пример практического использования изомеризации *изо*-маленимид – маленимид представлен в работе [12]. Авторы проводили синтез

серии разветвлённых *N*-втор-алкилзамещённых малеинимидов из соответствующих моноамидов малеиновой кислоты **22** с применением классической комбинации уксусного ангидрида и ацетата натрия, однако лишь в случае трёх из пяти исходных моноамидов **22в**, **22г**, **22д** им удалось синтезировать целевые ими́ды. Оставшиеся ими́ды были получены за две стадии. Сначала были синтезированы соответствующие *изо*-малеинимиды **23а** и **23б** с использованием 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиими́да, и затем их подвергли изомеризации в искомые малеинимиды **24а** и **24б** при нагревании в присутствии гидроксибензтриазола (ГБТА).

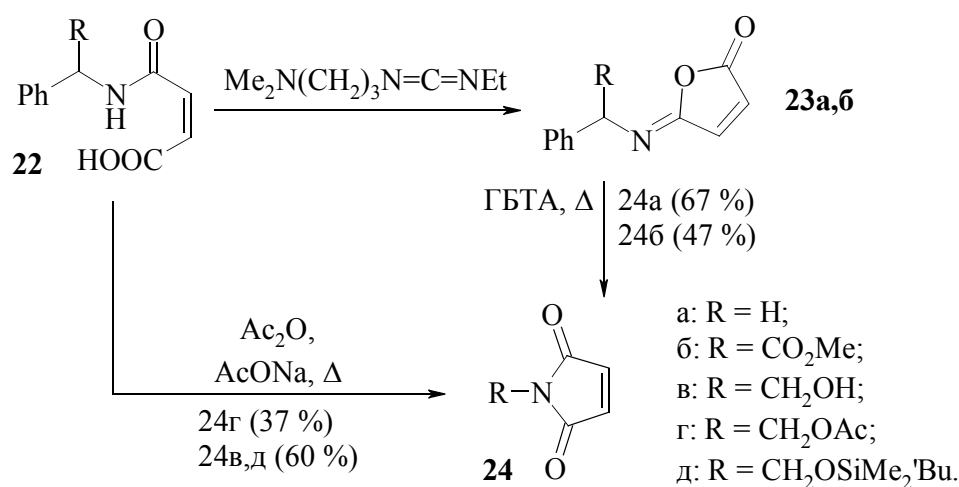
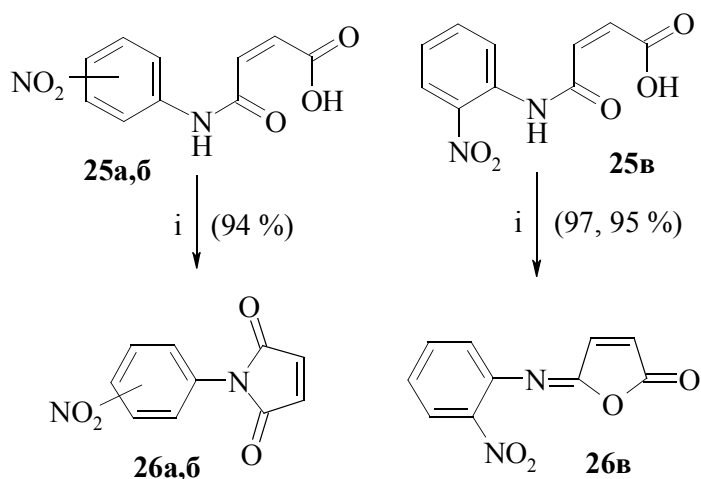


Схема 1.14

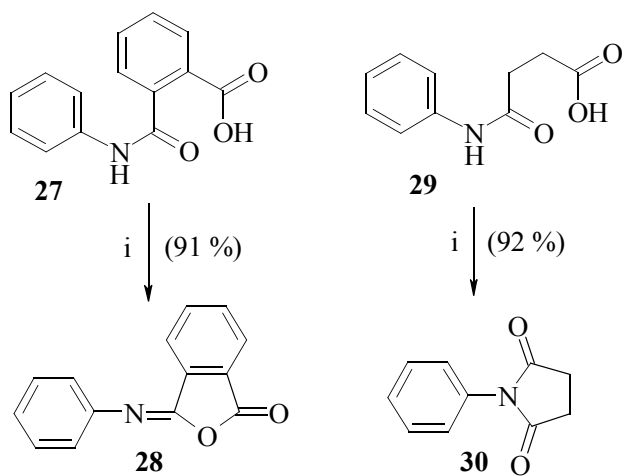
Известно, что при циклизации *N*-арилзамещённых моноамидов малеиновой кислоты с использованием 1,3,5-трихлортриазина образуются *изо*-малеинимиды [30]. Авторами указанной работы было выявлено необычное поведение *мета*- и *пара*-нитрозамещённых ароматических моноамидов малеиновой кислоты **25a,б** в реакции внутримолекулярной дегидратации с 1,3,5-трихлортриaziном. Конечными продуктами реакции оказались не *изо*-малеинимиды, как предполагалось, а соответствующие малеинимиды **26a,б**. В случае *орто*-нитрозамещённого субстрата **25в** в результате циклизации в тех же условиях был получен *изо*-малеинимид **26в** (схема 1.15).



i: 1,3,5-трихлортриазин, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 8 ч.

Схема 1.15

Попытки проведения реакции циклизации соединений **25a,b** при температурах -20 и -78 °C с целью получить соответствующие *изо*-малеинимиды оказались неудачными. В результате реакции были выделены малеинимиды **26a,b**. Авторы [30] предположили, что образование *изо*-малеинимида в случае циклизации *орто*-нитрозамещённого субстрата **25b** обусловлено наличием внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода NH группы и атомом кислорода *о*-нитрогруппы. В этой же работе была проведена циклизация моноамидов фталевой и янтарной кислот с использованием 1,3,5-трихлортриазина в тех же условиях, что были использованы для получения *изо*-малеинимидов (схема 1.16).



i: 1,3,5-трихлортриазин, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 8 ч.

Схема 1.16

В то время как циклизация моноамида фталевой кислоты **27** дала желаемый *изо*-фталимид **28**, циклизация моноамида янтарной кислоты **29** привела к образованию сукцинимиды **30**.

Таким образом, наличие двойной связи в исходном моноамиде является существенным фактором при образовании *изо*-имидов, поскольку значительно влияет на термодинамическую устойчивость последних. Так в случае моноамида янтарной кислоты при циклизации возможно первоначальное образование менее стабильного *изо*-сукцинимиды, который мгновенно подвергается изомеризации в более стабильный сукцинимид.

В работах [25, 37] приводится обобщение данных исследований, посвящённых кинетике перегруппировки широкого ряда ациклических *изо*-имидов **31a** в соответствующие имиды **31б** и изучению влияния электронных эффектов различных заместителей на этот процесс (схема 1.17). Авторами указанных работ отмечается, что электронодонорные заместители R или X смещают равновесие в сторону *изо*-имиды, а электроноакцепторные – в сторону имиды.

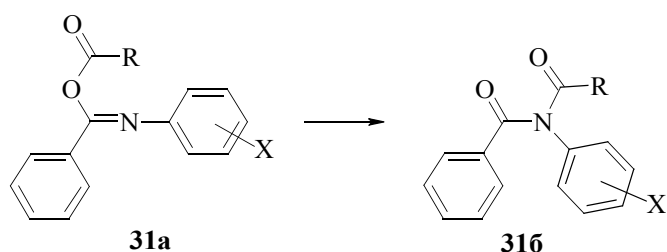


Схема 1.17

Для подкрепления полученных выводов о влиянии заместителей на процесс образования *изо*-малеинимидов и малеинимидов в работе [25] была проведена циклизация ряда *N*-арилмалеинамидов **32** с использованием известных методик. Из моноамидов амидов малеиновой кислоты, имеющих электроноакцепторные группы в ароматическом кольце (4-NO₂, 4-NHCOCH₃, 4-NHCOOC(CH₃)₃), были получены соответствующие малеинимиды **33a - 33в**. В противоположность этому, из амидов, имеющих электронодонорные заместители в ароматическом кольце (3-OCH₃, 4-OCH₃), были получены *изо*-малеинимиды **34a** и **34б** (схема 1.18).

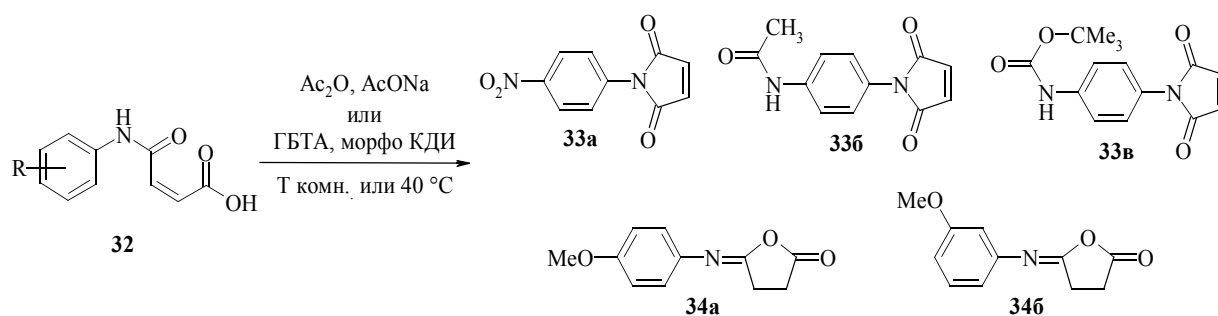


Схема 1.18

Существенную роль в понимании механизма реакции циклодегидратации *N*-замещенных моноамидов малеиновой кислоты, дающей соответствующие малеинимиды и *изо*-малеинимиды, а также механизма перегруппировки *изо*-малеинимидов в малеинимиды, играют квантово-химические исследования. Авторами работы [35] были предложены механизмы вышеуказанных превращений на основе расчётных данных (AMSOL/PM3/CM1P). В качестве дегидратирующего агента для проведения расчётов исследователями был выбран уксусный ангидрид в сочетании с ацетат-анионом или триэтиламинном в хлористом метиле. Предложенный авторами механизм реакции циклодегидратации *N*-замещенных моноамидов малеиновой кислоты представлен на схеме 1.19.

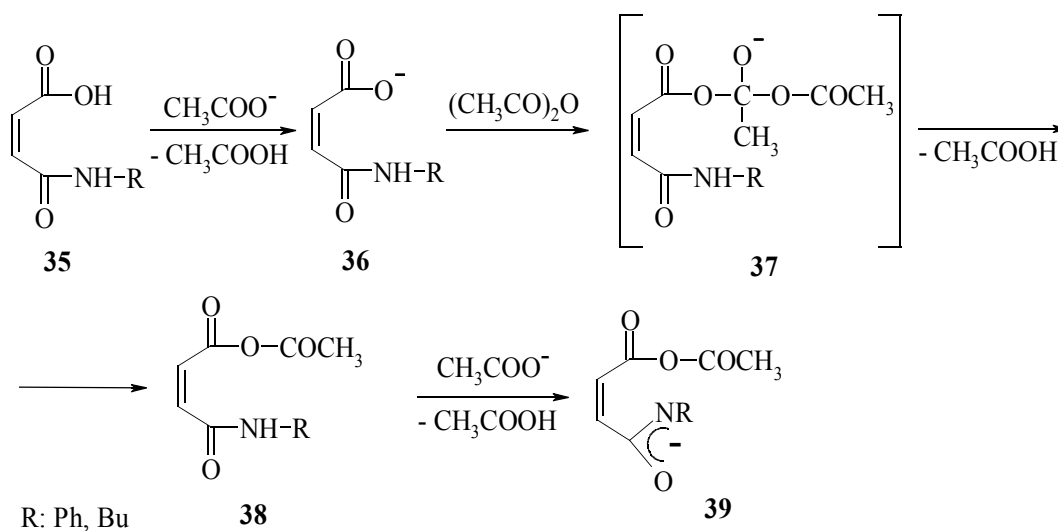


Схема 1.19

На первой стадии за счёт атаки исходной кислоты **35** ацетат-анионом происходит образование соответствующего карбоксилат-аниона **36**. Далее, образовавшийся анион присоединяет молекулу уксусного ангидрида. Анионный комплекс **37** стабилизируется за счёт потери ацетат-аниона с образовани-

ем смешанного ангидрида **38**. Циклизация смешанного ангидрида возможна, согласно расчётам, лишь после потери амидного протона, что, вероятно, происходит за счёт взаимодействия с ацетат-анионом.

Циклизация аниона **39** может проходить либо с участием амидного атома азота либо кислорода с получением соответственно *изо*-малеинимида **40** или малеинимида **41** (схема 1.20). Направление реакции зависит от типа заместителя, расположенного у амидного атома азота. Так в случае бутильного заместителя в результате реакции дегидратации образуется лишь малеинимид, а в случае фенильного заместителя образуется смесь обоих изомеров. Полученные расчётные данные были подкреплены экспериментально.

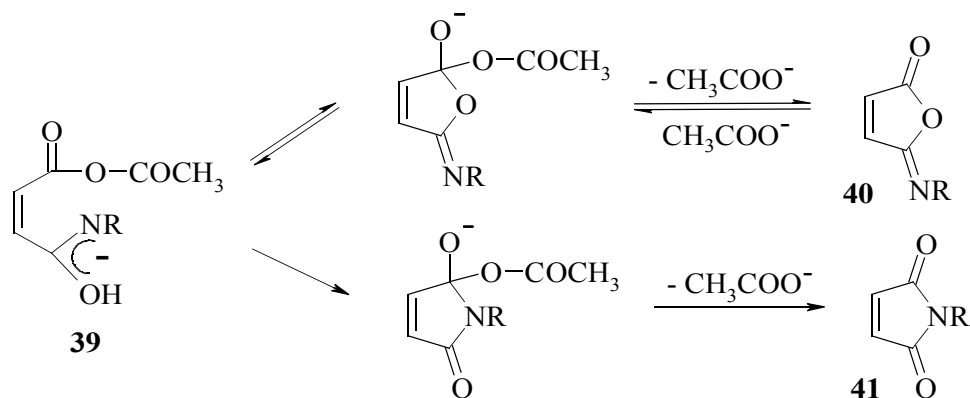


Схема 1.20

Перегруппировка *изо*-малеинимидов в соответствующие малеинимиды авторами публикации [35] объясняется обратимостью реакции образования *изо*-малеинимидов, что приводит к протеканию реакции с получением более термодинамически устойчивого симметричного изомера. Важную роль как в процессе циклизации, так и в перегруппировке играет ацетат-анион. Представленная схема согласуется со схемой предложенной Коттером (схема 1.12, стр. 19). Третичный амин по представлениям авторов вступает в те же превращения, что и ацетат-анион.

Таким образом, из одного и того же моноамида малеиновой кислоты можно получить как малеинимид, так и *изо*-малеинимида, подбирая соответствующие условия реакции, за исключением единичных примеров.

1.1.4 Внутримолекулярная дегидратация моногидразидов малеиновой кислоты и их структурных аналогов

При внутримолекулярной дегидратации моногидразидов малеиновой кислоты **42** могут образовываться соответствующие *N*-аминомалеинимиды **43**, *N*-амино-изо-малеинимиды **44** и 1,2-дигидропиридазин-3,6-дионы **45**. При дегидратации *N*-ацилмоногидразидов малеиновой кислоты также могут образовываться соответствующие 1,3,4-оксадиазолы **46** (схема 1.21).

Возможность образования нескольких продуктов из одного субстрата зачастую приводила исследователей к ошибочному определению структуры синтезированных соединений. Встречаются статьи, в которых синтезированные *N*-аминомалеинимиды оказывались при более позднем рассмотрении *N*-амино-изо-малеинимидами. Авторами публикации [18] были разобраны несколько примеров подобных ошибок.

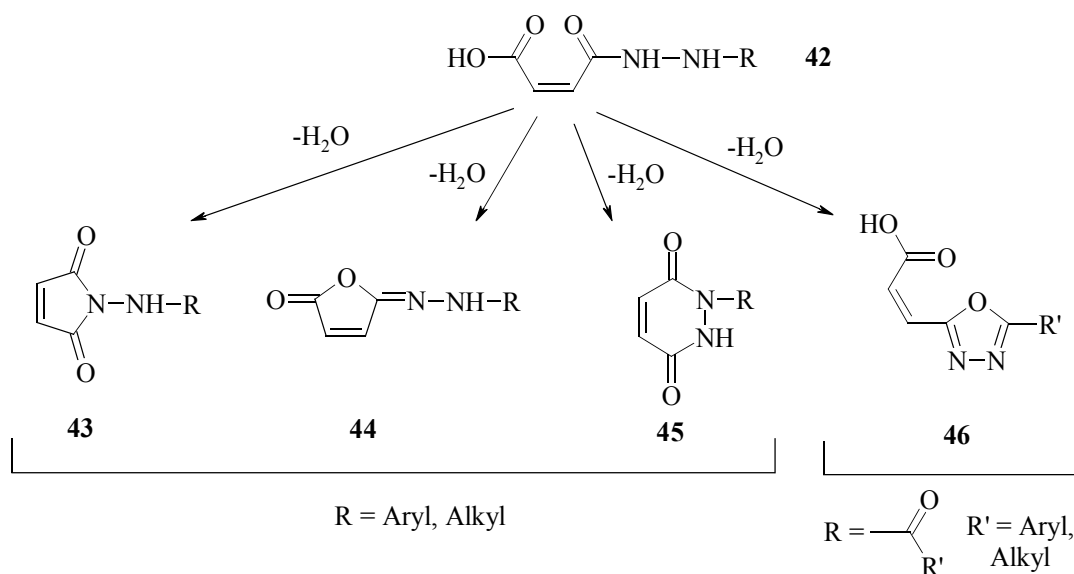


Схема 1.21

В этой же работе [18] предложен селективный способ получения *N*-аминомалеинимидов **43** с использованием реакции Дильса-Альдера на основе малеинового ангидрида и фурана. В данном случае отсутствует необходимость использования дегидратирующих агентов, поскольку циклизация моноамидов **47** легко происходит при кипячении в уксусной кислоте. На последней стадии проводят ретродиеновый синтез с получением искомого мале-

инимида с выходом 96 % (схема 1.22).

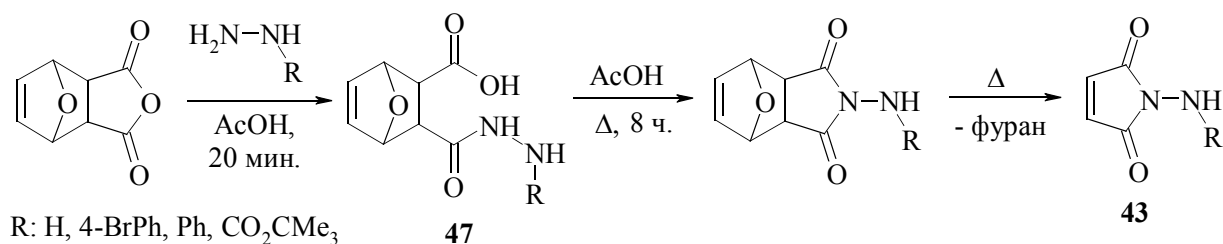


Схема 1.22

1.1.4.1 Синтез *N*-аминомалеинимидов, *N*-амино-изо-малеинимидов и 1,2-дигидропиридазин-3,6-дионов

Строение конечного продукта, получаемого при циклизации моногидразидов малеиновой кислоты, зависит в большей степени от характера заместителя **R** (схема 1.23). Изучением данной реакции занималась исследовательская группа Гарри Рубинштейна [38]. Ими был получен ряд *N*-амино-изо-малеинимидов **44** с использованием в качестве дегидратирующих агентов уксусного ангидрида и хлористого тионила. Полученные *изо*-малеинимиды подвергались изомеризации в различных условиях (схема 1.23).

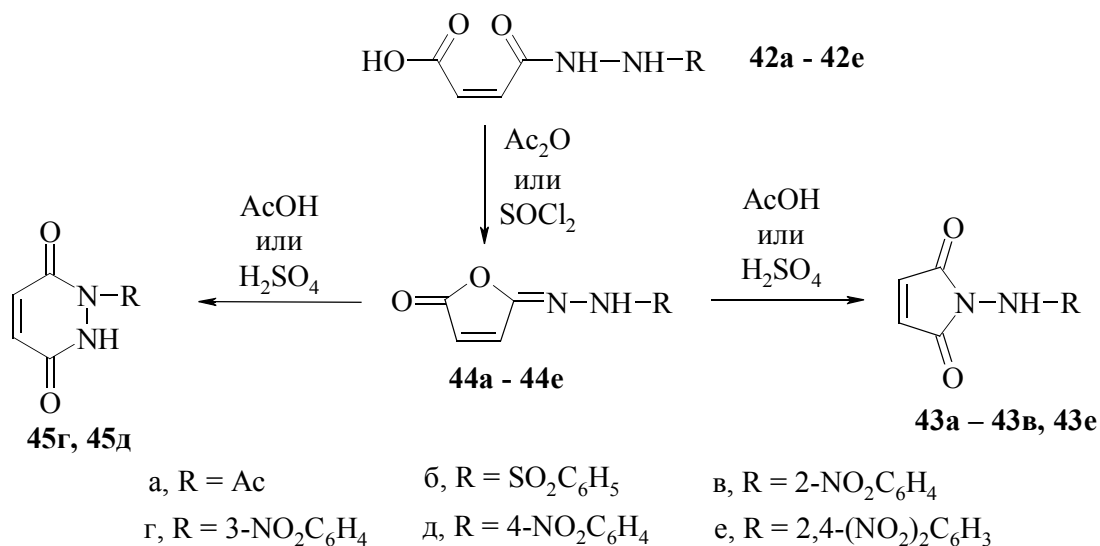


Схема 1.23

При нагревании *изо*-малеинимидов в уксусной кислоте были получены соответствующие *N*-аминомалеинимиды **43а – 43в, 43е** и 1,2-дигидропиридазин-3,6-дион **45г**, в то время как *изо*-малеинимид **44д** остался не прореагировавшим. Нагревание нитрофениламино-*изо*-малеинимидов **44в – 44е** в серной

кислоте приводило к образованию *N*-аминомалеинимида **43в**, 1,2-дигидропиридазин-3,6-дионов **45г** и **45д** и смеси исходного моноамида **42е** и *N*-аминомалеинимида **43е**.

Следует отметить, что при циклизации моногидразидов малеиновой кислоты **42в – 42е** в серной кислоте или в смеси серной и уксусной кислот авторами этой работы [38] были получены такие же продукты, что и при изомеризации соответствующих *изо*-маленимидов (схема 1.24).

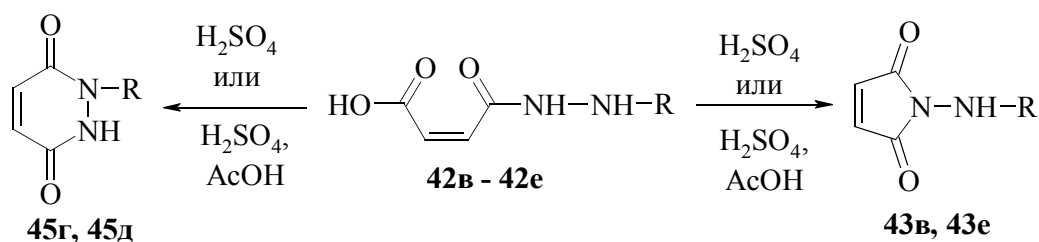


Схема 1.24

В итоге авторами [38] было сделано заключение, что направление реакции перегруппировки *N*-амино-*изо*-малеинимидов зависит от электронных свойств заместителя у атома азота субстрата. Заместители с более ярко выраженными электроноакцепторными свойствами способствуют образованию *N*-аминомалеинимидов, а с менее ярко выраженными – 1,2-дигидропиридазин-3,6-дионов.

Примером получения *N*-амино-*изо*-имидов, которые близки по структуре к *N*-амино-*изо*-малеинимидам, служит внутримолекулярная дегидратация моногидразидов фталевой кислоты **48** [39]. Реакцию проводят при комнатной температуре в ТГФ в присутствии ДЦК (схема 1.25).

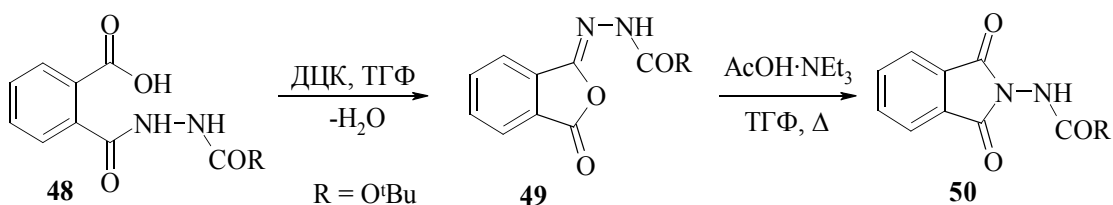


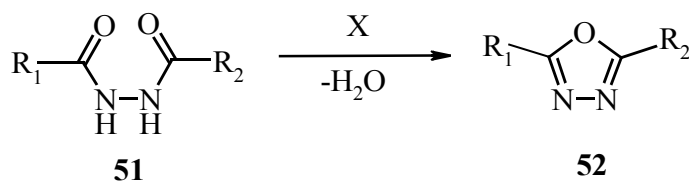
Схема 1.25

В дальнейшем имеется возможность изомеризации полученного *N*-амино-*изо*-фталимида **49** в соответствующий *N*-аминофталимид **50** с использованием ацетата триэтиламмония.

1.1.4.2 Синтез производных 1,3,4-оксадиазола

Поскольку при внутримолекулярной дегидратации *N*-ацилмоногидразидов малеиновой кислоты могут образовываться 1,3,4-оксадиазолы, целесообразно рассмотреть основные методы получения этих гетероциклов.

Внутримолекулярная дегидратация диацилгидразинов **51** является одним из самых распространённых методов синтеза 1,3,4-оксадиазолов **52**. Обычно эта реакция проводится в растворителе с использованием различных дегидратирующих агентов [40] (схема 1.26).



X: POCl₃, PCl₅, P₂O₅, SOCl₂, ПФК, H₂SO₄, кислоты Льюиса, BF₃·Et₂O

R₁, R₂: H, alkyl, aryl

Схема 1.26

В качестве дегидратирующего агента наиболее широко используется хлорокись фосфора. Например, циклизацией диацилгидразин **53** с применением хлорокиси фосфора получают 2,5-диарилзамещённый 1,3,4-оксадиазол **54**, который используется при производстве электролюминесцентных сополимеров (схема 1.27) [41].

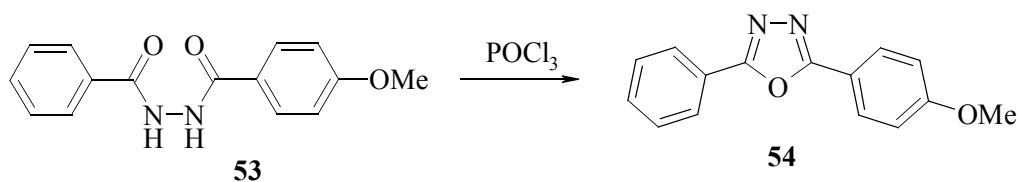


Схема 1.27

Использование указанных выше дегидратирующих агентов имеет определенные недостатки. Эти реагенты являются достаточно агрессивными и могут взаимодействовать с функциональными группами субстрата. Часто для проведения реакции требуется большое количество времени, а выходы реакций невелики (обычно не выше 60 %). Избежать этих недостатков, по мнению авторов работы [42], можно за счёт применения в качестве дегидратирующего агента комплекса трифторида бора и диэтилового эфира. С использо-

ванием указанного реагента была синтезирована серия симметричных 2,5-диалкил- и 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов с выходами более 90 %.

В конце XX века появился новый эффективный способ синтеза 1,3,4-оксадиазолов **52** с алкильными и арильными заместителями с использованием твёрдой подложки и микроволнового излучения [43]. Такой подход позволяет получать чистые продукты с высокими выходами, превышающими 75 %.

Вторым по распространённости методом синтеза 1,3,4-оксадиазолов является циклизация ацилгидразонов **55** под действием окислителей [40]. Также для циклизации может использоваться уксусной ангидрид. Общая схема превращения представлена ниже (схема 1.28). Реакция может протекать при комнатной температуре или при обычном нагревании [44, 45]. Использование микроволнового излучения ускоряет процесс циклизации [46].

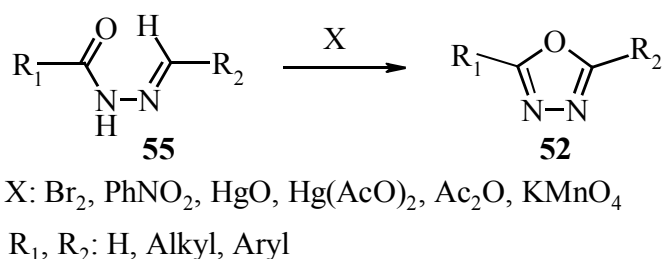


Схема 1.28

Например таким методом, авторами [44] была получена серия 1,3,4-оксадиазолов, проявляющих антибактериальную активность. Первоначально на основе дигидразида янтарной кислоты **56** ими были синтезированы ацилгидразоны **57** (схема 1.29).

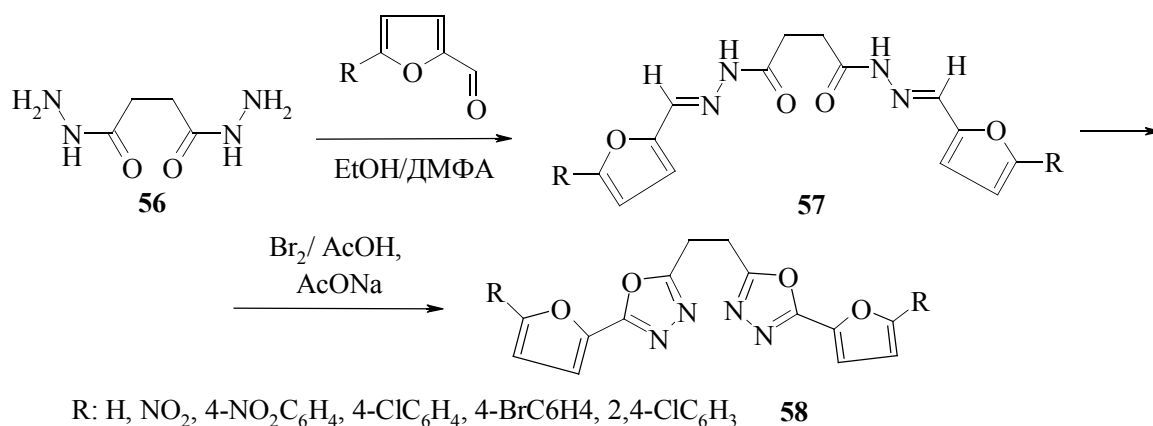


Схема 1.29

В дальнейшем ацилгидразоны были подвергнуты окислительной циклизации под действием молекулярного брома в уксусной кислоте с выходами 1,3,4-оксадиазола **58** около 75 %.

Получение 1,3,4-оксадиазолов на основе моногидразидов вицинальных дикарбоновых кислот, в том числе и малеиновой кислоты, является достаточно сложной задачей из-за наличия в структуре карбоксильной группы. В этом случае реакция внутримолекулярной дегидратации может быть осложнена протеканием побочных процессов с участием карбоксильной группы, такими, как образование имидов и *изо*-имидов. По этой причине проведение подобных превращений часто требует тщательного подбора условий реакции.

Синтез β -(1,3,4-оксадиазолил)акриловых кислот мало описан в литературе. Имеются примеры получения 2-(5-алкил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот на основе *N*-ацилгидразидов малеиновой кислоты [47] и ацилами-но-*изо*-маленимидов [48].

Так, авторами [47] были опробованы различные дегидратирующие агенты для получения 1,3,4-оксадиазолов на основе гидразидов вицинальных дикарбоновых кислот **59**, в том числе и малеиновой. Использование таких широко распространённых дегидратирующих реагентов, как хлористый тионил, хлорокись фосфора и олеум, при циклизации рассматриваемых диацилгидразинов вместо желаемых 1,3,4-оксадиазолов **60** привели к образованию соответствующих замещённых имидов. По мнению авторов это было вызвано вовлечением карбоксильной группы субстрата в процесс циклизации. Решение этой проблемы было найдено при использовании раствора P_2O_5 в серной кислоте. Целевые карбоновые кислоты **59**, содержащие 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, были синтезированы с выходами до 91 % (схема 1.30).

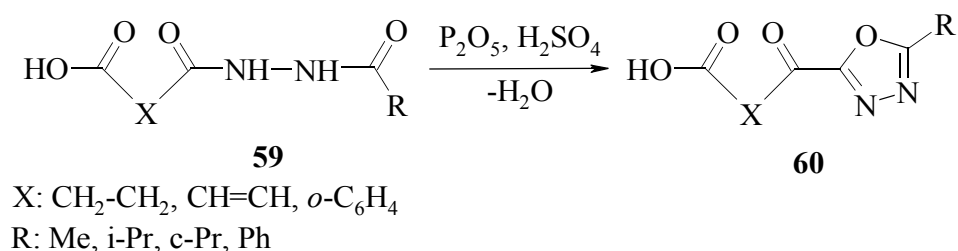


Схема 1.30

В случае субстратов, имеющих ароматические заместители, циклизация в 1,3,4-оксадиазолы проходит менее проблемно. Например, на основе полученного из соответствующего гидразида *n*-нитробензойной кислоты **61**, диацетилгидразина **62** получают 1,3,4-оксадиазол **63** [49]. В качестве дегидратирующего агента используют пентаоксид фосфора (схема 1.31).

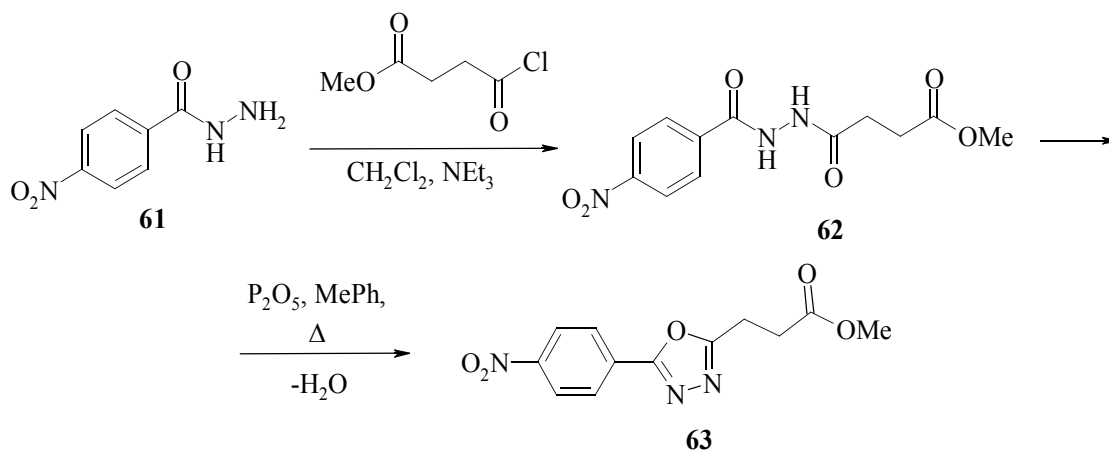


Схема 1.31

Описание синтеза ароматических производных β-(1,3,4-оксадиазолил)акриловых кислот на основе *N*-ацетилгидразидов малеиновой кислоты в литературе отсутствует. С другой стороны, ароматические производные β-(1,3,4-оксадиазолил)акриловых кислот могут быть синтезированы на основе 5-арилтетразолов. Метод включает в себя конденсацию ароматических нитрилов **64** с азидом натрия с получением 5-арилтетразолов **65** и взаимодействие последнего с фумарилхлоридом (схема 1.32) [50].

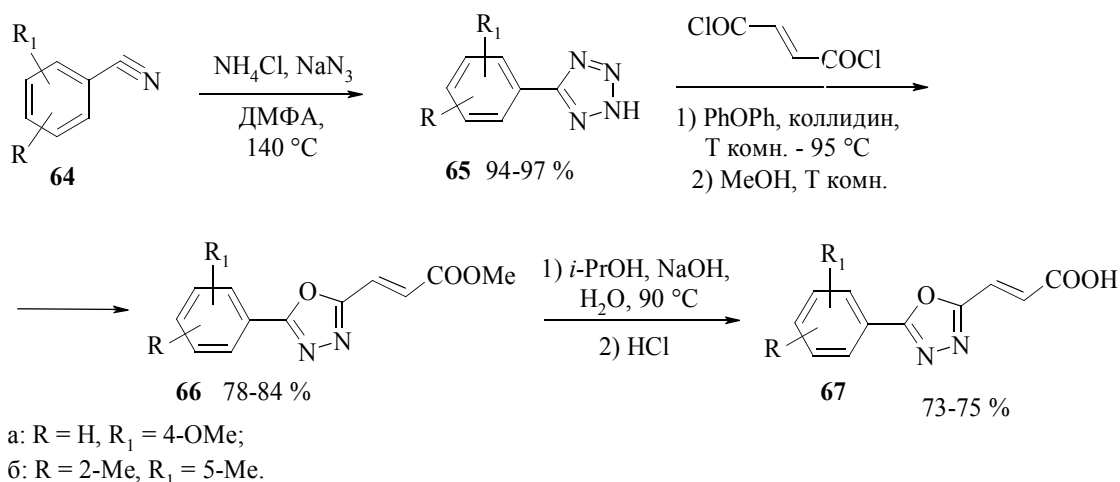


Схема 1.32

Образующиеся в результате реакции метиловые эфиры **66** гидролизуют

в (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **67**. Данный способ является достаточно длительным и трудоёмким. Попытки авторов провести взаимодействие 5-арилтетразолов с малеиновым ангидридом с целью получения (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот оказались неудачными.

Для синтеза β -(1,3,4-оксадиазолил)акриловых кислот могут быть использованы ациламино-*изо*-малеинимиды **44**, которые получают на основе *N*-ацилмоногидразидов малеиновой кислоты **42** (схема 1.21). Например, за счёт нагревания *изо*-малеинимида **68** в уксусной кислоте авторами работы [48] была получена (*E*)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2ил)акриловая кислота **69** (схема 1.33).

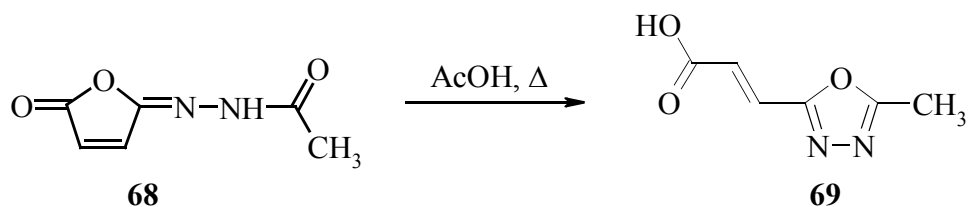


Схема 1.33

Следует отметить, что в ходе реакции происходило изменение конфигурации, и конечный продукт являлся (*E*)-изомером.

1.2 Реакции нуклеофильного присоединения к *N*-замещённым малеинимидам и 5-иминофуран-2(5*H*)-онам

Малеинимиды и *изо*-малеинимиды имеют в своей структуре активированную двойную связь и охотно вступают в реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю. Присоединение нуклеофилов может также осуществляться и по карбонильному атому углерода. Совокупность указанных свойств делает малеинимиды и *изо*-малеинимиды привлекательными объектами для органического синтеза, что нашло широкое отражение в литературе.

1.2.1 Взаимодействие *N*-замещённых малеинимидов с нуклеофильными агентами

Взаимодействие нуклеофилов с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, такими как малеинимиды и *изо*-малеинимиды, является эффективным и популярным методом создания связей углерод–углерод и углерод–гетероатом. Наиболее широкое применение в органическом синтезе нашла аза-модификация реакции Михаэля, в которой в качестве нуклеофилов используются амины. Эта реакция является кратчайшим путём к созданию β -аминокислот, которые представляют собой ценные исходные соединения в синтезе многих биологически активных веществ [51].

Присоединение нуклеофильных агентов к малеинимидам **4** протекает согласно схеме 1.34 с образованием замещённых сукцинимидов **70**. Наиболее широкое применение в данной реакции нашли *N*-нуклеофилы – алифатические и ароматические амины [52 – 54], *S*-нуклеофилы – тиолы и некоторые другие серосодержащие соединения [55 – 57], а также *C*-нуклеофилы, например производные малоновой кислоты [58].

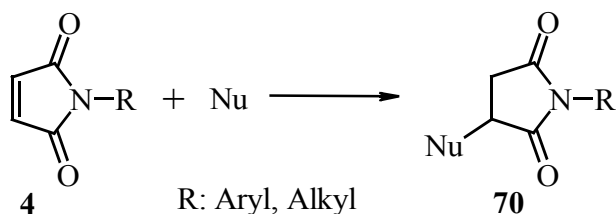


Схема 1.34

В результате нуклеофильного присоединения по активированной двойной связи малеинимидов могут образовываться различные энантиомеры. В настоящее время много внимания уделяется достижению энантиоселективности этой реакции, для чего применяются катализаторы различной природы [59, 60].

В литературе имеются примеры одnoreакторных синтезов симметричных сукцинимидов **71**, на основе малеинового ангидрида и соответствующих ароматических аминов с хорошим выходом (схема 1.35) [61 – 63]. По-видимому, в данной реакции изначально происходит ацилирование амина малеино-

вым ангидридом, далее идёт присоединение второй молекулы амина по активированной двойной связи образовавшейся амидокислоты. Полученный амид янтарной кислоты легко замыкается в цикл. Образование промежуточного малеинимида в данной реакции маловероятно ввиду отсутствия дегидратирующих агентов, необходимых для этого процесса.

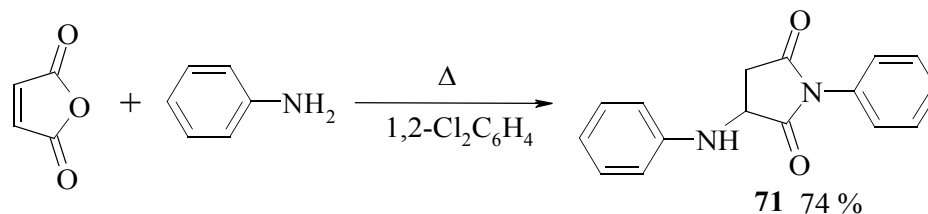


Схема 1.35

Малеинимиды также могут вступать во взаимодействие с соединениями, имеющими два нуклеофильных центра, например с *o*-фенилендиамином. Такие реакции часто приводят к образованию гетероциклических соединений. Например, некоторые производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она можно получить путём взаимодействия *o*-фенилендиамина и соответствующих *N*-арилмалеинимидов **72**. Реакция, по-видимому, проходит через образование замещённого сукцинимида **73**, который далее подвергается внутримолекулярному ацилированию с получением ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)уксусной кислоты **74** с выходами 72 – 80 % (схема 1.36) [64, 65].

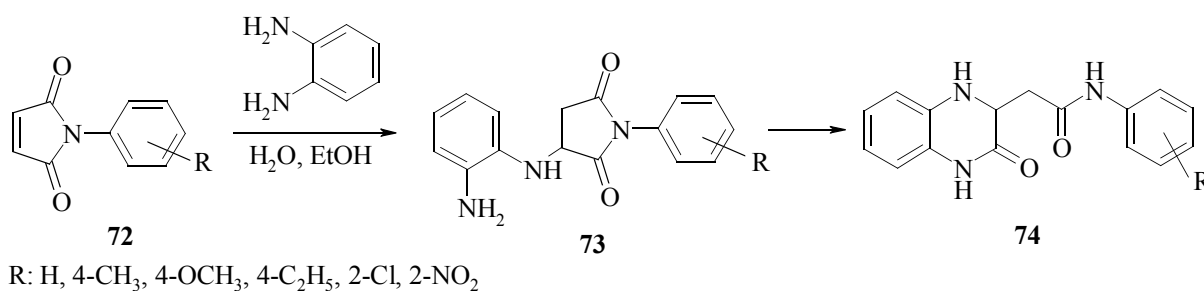


Схема 1.36

В литературе имеются примеры синтеза серо- и кислородсодержащих аналогов 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов [66]. В данном случае в реакции используют не малеинимиды, а малеиновый ангидрид, который взаимодействует с *o*-аминотиофенолом или *o*-аминофенолом. На первой стадии происходит селективное ацилирование аминогруппы малеиновым ангидридом с

образованием соответствующего промежуточного соединения **75a** или **75b**. Далее происходит замыкание в цикл за счёт атаки атома серы или кислорода по активированной двойной связи с получением (3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазин-2-ил)уксусной **76a** и (3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензоксазин-2-ил)уксусной кислот **76b** с выходами 94 и 97 % соответственно (схема 1.37).

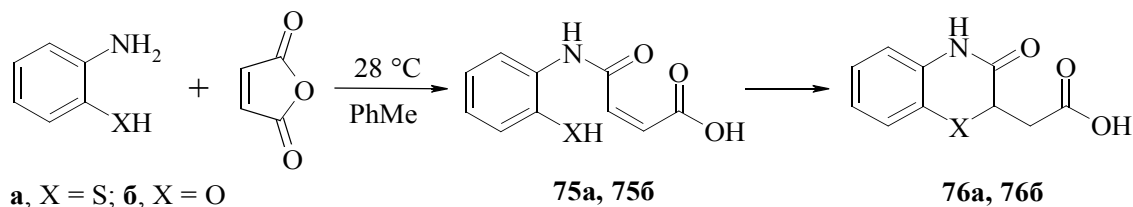


Схема 1.37

Отсутствие примеров получения 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов за счёт непосредственной реакции малеинового ангидрида с *o*-фенилендиаминном вызвано невозможностью селективного ацилирования одной аминогруппы исходного амина, что приводит к получению продуктов диацилирования. Решить данную задачу позволяет применение *o*-нитроанилина вместо *o*-фенилендиамина в реакции с малеиновым ангидридом. Недостатком данного метода является необходимость проведения дополнительной стадии – восстановления нитрогруппы. Таким методом авторами [67] была синтезирована серия эфиров (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)уксусной кислоты **77** с выходами на последней стадии порядка 80 % (схема 1.38).

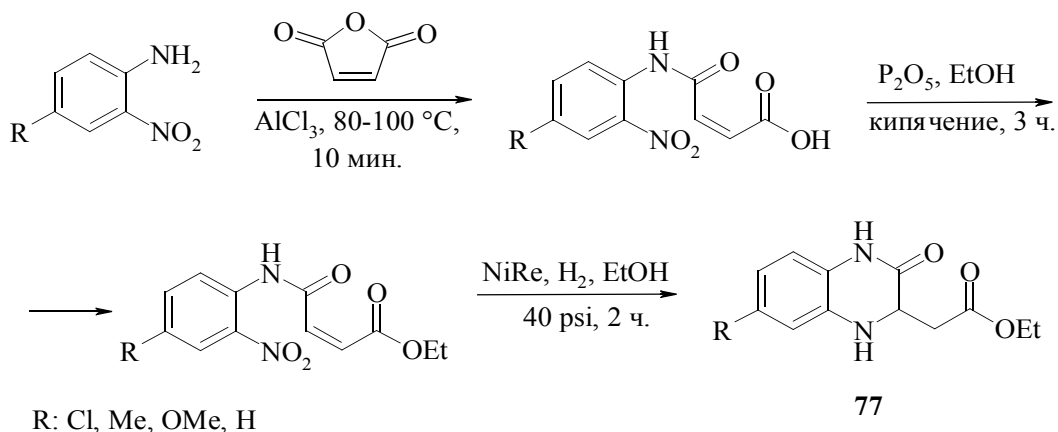


Схема 1.38

Кроме того, имеются примеры взаимодействия малеинимидов и 1,3-динуклеофилов с образованием пятичленных гетероциклических соединений. Например, авторами [68] твёрдофазным синтезом была получена серия

2-амино-2-тиозолин-4-онов **78** и 4-иминотиозолидин-4-онов **79** при взаимодействии *N*-арилмалеинимидов с тиомочевинной и *N*-замещённой тиомочевинной соответственно (схема 1.39).

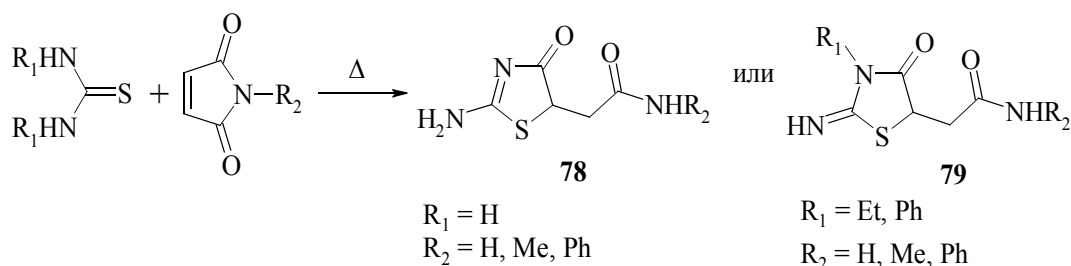


Схема 1.39

Взаимодействие *N*-арилмалеинимидов с такими 1,3-динуклеофилами как 2-аминобензимидазол и 3-амино-1,2,4-триазол приводит к образованию соответственно пиримидобензимидазолов **80** и азолопиримидинов **81**, **82** с выходами 30 – 50 %. Направление реакции с участием 3-амино-1,2,4-триазола сильно зависит от условий её проведения, в частности от растворителя [69].

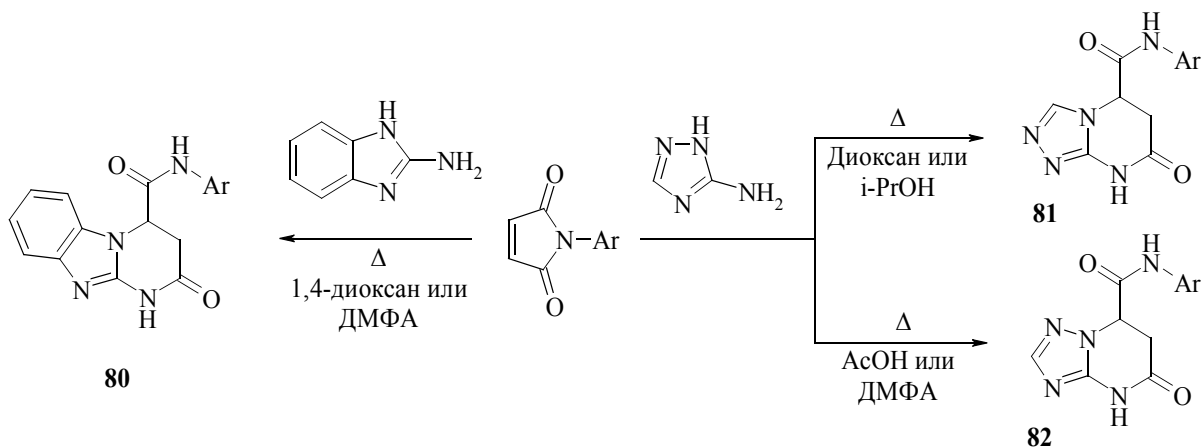


Схема 1.40

1.2.2 Взаимодействие *N*-замещённых 5-иминофуран-2(5*H*)-онов с нуклеофильными агентами

Изо-малеинимиды могут вступать во взаимодействие с нуклеофильными частицами, однако, в отличие от малеинимидов, основным реакционным центром *изо*-малеинимидов является карбонильный атом углерода. Из литературы известно применение *N*- [70, 32], *S*- [26] и *O*-нуклеофилов [71] в данной реакции (схема 1.41).

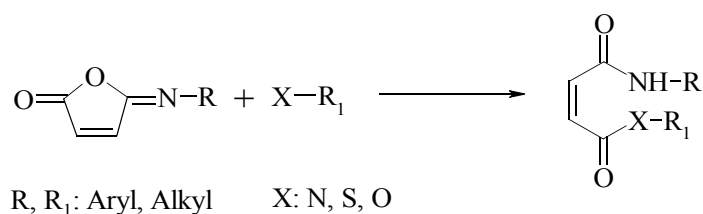


Схема 1.41

Взаимодействие *изо*-малеинимидов **83** с аминами является удобным методом получения диамидов малеиновой кислоты **84** (схема 1.42) [70]. Например для получения этих же продуктов из соответствующих моноамидов малеиновой кислоты **3** требуется дополнительная активация карбоксильной группы, по аналогии с синтезом пептидов. Такая активация может привести к протеканию побочных реакций присоединения по активированной двойной связи, а также к изомеризации с получением производных фумаровой кислоты.

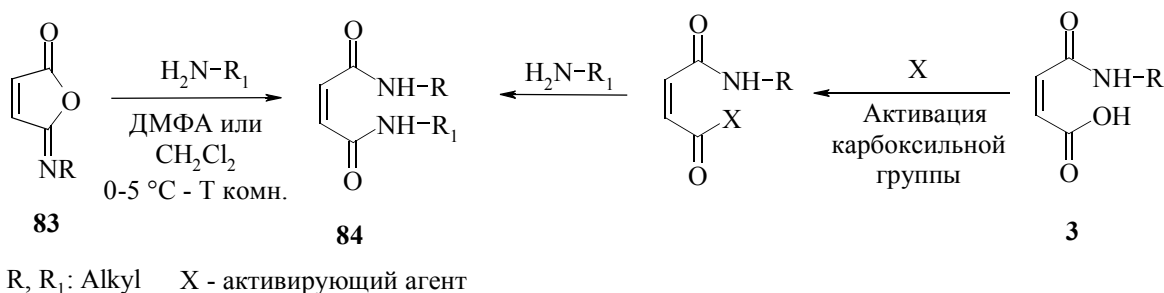


Схема 1.42

Авторами [72] была синтезирована серия полималеинамидогидразидов – потенциально полезных полимеров при создании химически и термостойких композиционных материалов. Полимеры были получены взаимодействием *N,N'*-бисмалеинимида **85** с диаминами в *N*-метилпирролидоне (*N*-МП) с выходами 72–90 % (схема 1.43).

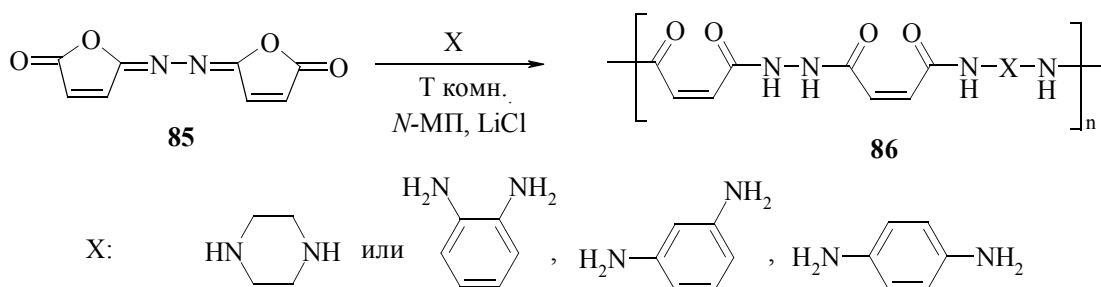


Схема 1.43

Необходимо отметить, что конечный полимер **86** имеет *цис*-конфигурацию. Позднее такой подход нашёл применение при создании материалов со

специфическими электропроводящими свойствами [73].

Проведение реакции с более слабыми нуклеофилами, такими как спирты, требует дополнительного активирования *изо*-малеинимидов. Для этой цели можно использовать трифторуксусную или трифторметансульфоновую кислоту [71]. Синтезированные авторами данной публикации амидоэфирь малеиновой кислоты представляют собой новый класс поверхностно активных веществ, которые могут быть применены при эмульсионной полимеризации стирола.

При взаимодействии *N*-замещённых *изо*-малеинимидов с таким динуклеофилом, как *о*-аминотиофенол, могут быть получены производные 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазина **88**. Авторами [74] было показано, что данная реакция проходит через образование промежуточного амида **87**. Это означает, что на первой стадии реакции происходит ацилирование аминогруппы *о*-аминотиофенола и только потом идёт замыкание в цикл за счёт присоединения серы к активированной двойной связи (схема 1.44). Эти же производные 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазина **88** были получены теми же исследователями путём взаимодействия ароматических моноамидов малеиновой кислоты и *о*-аминотиофенола.

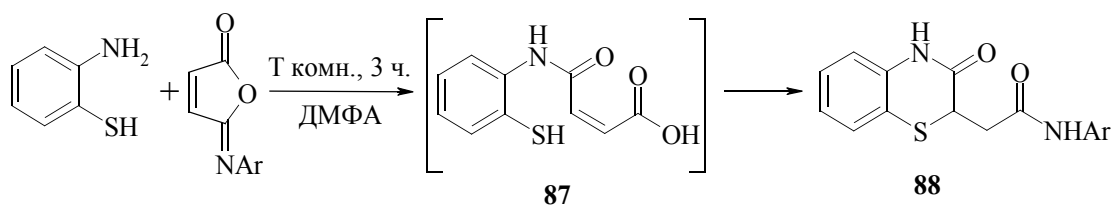


Схема 1.44

По сравнению с малеинимидами, примеры синтеза *изо*-малеинимидов а также их использования в реакциях нуклеофильного присоединения, намного реже встречаются в литературе, что свидетельствует о малой изученности данной тематики и делает её привлекательной для современных исследователей. Об этом свидетельствует появление в последнем десятилетии ряда новых работ, посвящённых указанной теме [18, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 70, 71].

1.3 Применение *N*-замещённых малеинимидов, 5-иминофуран-2(5*H*)-онов, производных 1,3,4-оксадиазола и 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она

Азотсодержащие производные малеиновой кислоты, в том числе гетероциклические соединения получаемые на их основе, используются во многих областях науки и техники. Наличие двойной связи обуславливает использование данных соединений в полимерной промышленности, а также даёт возможность создания структур, содержащих сопряжённые π -электронные системы, которые применяются при производстве электро- и фоточувствительных материалов. Кроме того, многие из этих соединений проявляют биологическую активность.

1.3.1 Полимерные и люминесцентные материалы

Применение *N*-замещённых малеинимидов при создании новых полимерных материалов является актуальной темой, которой посвящено большое количество публикаций. Чаще всего *N*-замещённые малеинимиды используются в качестве мономеров при создании гомо- и сополимеров [73, 75 – 77], а также для модификации основной полимерной цепи [78 – 81]. Такие полимеры находят применение в качестве конструкционных материалов, изоляционных и лакокрасочных покрытий, адгезивов и полимерных биологически активных соединений. Например, путём радикальной сополимеризации *N*-замещённых малеинимидов и метилметакрилата [82] или стирола [83] могут быть получены термостойкие полимеры (рисунок 1.1).

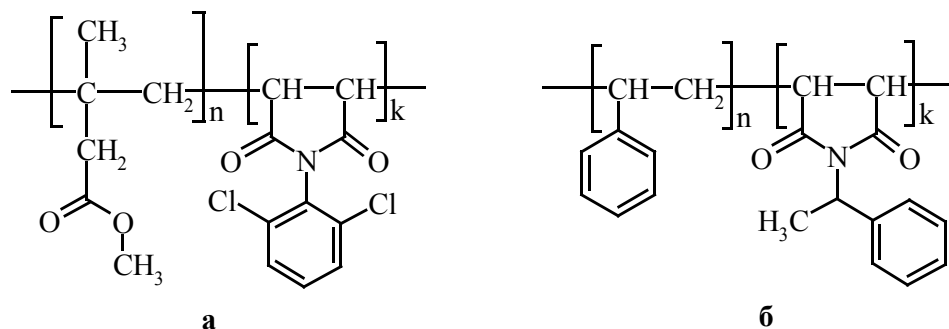


Рисунок 1.1 – Термостойкие сополимеры на основе *N*-арилмалеинимидов и метилметакрилата (а), стирола (б)

Особого внимания заслуживают полимерные материалы, которые способны к самовосстановлению дефектов на микроуровне. В число таких материалов входят полимеры, имеющие в своей структуре малеинимидные фрагменты. Ключевым фактором, влияющим на способность полимерных материалов к самовосстановлению дефектов, является обратимость реакции полимеризации или реакций поперечного сшивания. К таким реакциям можно отнести обратимую реакцию Дильса-Альдера между *N*-замещёнными малеинимидами и диенами. Путём конденсации бис-малеинимида **89** и мономера на основе фурана **90** авторами [84, 85] был получен полимер **91**, способный к самовосстановлению дефектов (схема 1.45). Полимеризация проводилась в расплаве при 125 °С в течение 20 минут с последующим охлаждением до комнатной температуры с получением твёрдого продукта. Далее авторы определяли прочность образца из полученного полимера. Разрушенный образец соединяли и подвергали термической обработке при 90–120 °С. Прочность восстановленного образца составила 83 % от прочности исходного.

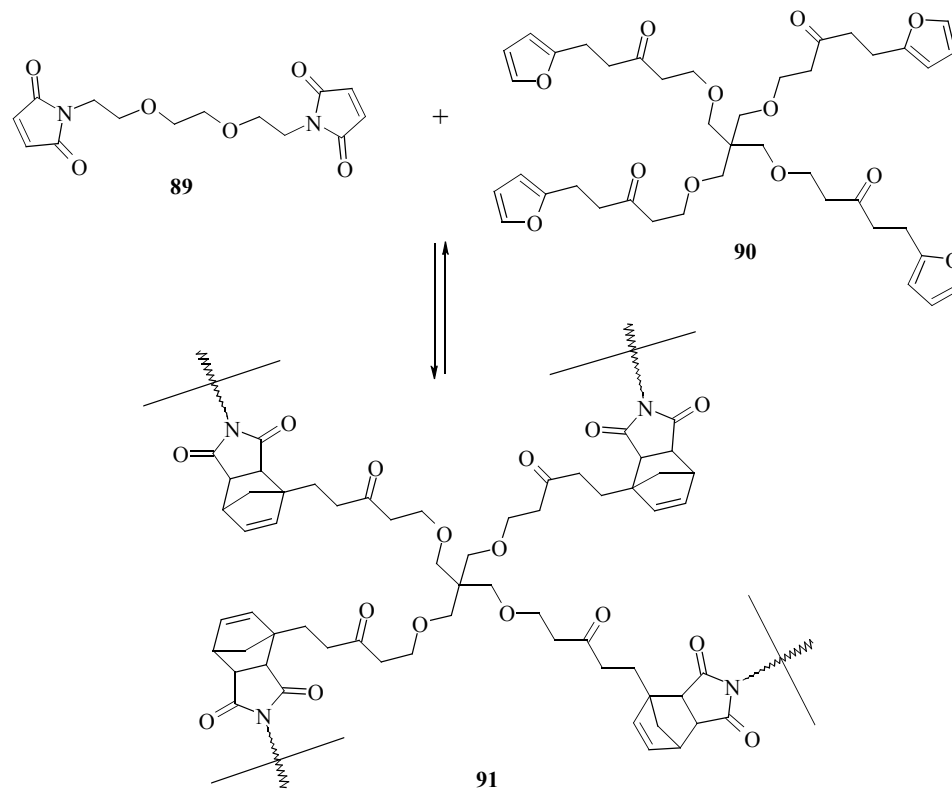


Схема 1.45

Производные 1,3,4-оксадиазолов, так же как и малеинимиды, находят широкое применение в полимерной промышленности. Полимеры, содержа-

щие 1,3,4-оксадиазольный цикл, используются при производстве высокопрочных химически и термостойких материалов [40, 86 – 88].

Наиболее известным полимерным материалом, имеющим в своей структуре 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, является волокно «Арселон» (рисунок 1.2). Оно обладает отличной хемо- и термостойкостью, высокой прочностью и жесткостью [89]. Перечень продуктов, производимых с использованием этих волокон очень широк – от армированных резинотехнических изделий и композиционных материалов до защитной одежды [90].

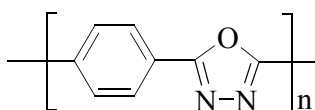


Рисунок 1.2 – Термостойкое волокно «Арселон»

В отличие от малеинимидов и 1,3,4-оксадиазолов, *N*-замещённые *изо*-малеинимиды гораздо реже применяются при получении полимеров. Например, авторы [72] использовали *N,N'*-бис-*изо*-малеинимид в синтезе полигидразидов, которые могут быть использованы при получении термостойких композиционных материалов (схема 1.43, стр. 38). Также имеются сообщения о применении производных *N*-замещённых *изо*-малеинимидов в качестве компонента термоотверждаемых смол [91].

Химическое строение замещённых 1,3,4-оксадиазолов даёт возможность создания системы сопряжённых π -электронов внутри одной молекулы, что способствует эффективному внутримолекулярному переносу заряда. Такие соединения обладают свойствами органических люминофоров и полупроводников и потенциально могут применяться в качестве оптических отбеливателей, пластиковых сцинтилляторов, в активных средах жидкостных лазеров и в других оптически активных материалах. Так, полупроводниковые свойства и способность к образованию тонких плёнок полимеров на основе 1,3,4-оксадиазолов позволяют применять их при производстве органических светодиодов [92 – 97] и электропроводящих материалов [98]. Встречаются примеры флуоресцирующих полимеров, имеющих в своей структуре как ма-

леинимидные, так и 1,3,4-оксадиазольные фрагменты [99]. Пример проявляющего флуоресцентные свойства полимера, который имеет 1,3,4-оксадиазольный фрагмент в основной цепи [96], представлен на рисунке 1.3.

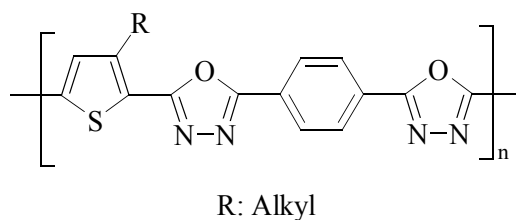


Рисунок 1.3 – Структура флуоресцирующего полимера, имеющего 1,3,4-оксадиазольный фрагмент

Низкомолекулярные производные 1,3,4-оксадиазола могут использоваться в качестве красителей в активных средах жидкостных лазеров [100], в качестве флуоресцентных красителей [101] и в органических светодиодах [102 – 104]. На рисунке 1.4 представлен 2,5-диарилзамещённый 1,3,4-оксадиазол, который был использован авторами [102] при создании синих органических светодиодов.

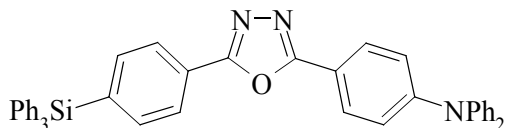


Рисунок 1.4 – Органический люминофор на основе 1,3,4-оксадиазола, входящий в состав синих светодиодов

Использование *N*-замещённых малеинимидов в качестве органических люминофоров распространено в меньшей степени по сравнению с производными 1,3,4-оксадиазола. В некоторых случаях введение в органических люминофор малеинимидного фрагмента приводит к подавлению интенсивности флуоресценции этого соединения. При участии двойной связи такого *N*-замещённого малеинимида в полимеризации [105] или при нуклеофильном присоединении по ней [99] подавление флуоресценции исчезает. Это явление даёт возможность наблюдать за ходом полимеризации подобных мономеров по изменению флуоресценции. Кроме того, *N*-замещённые малеинимиды нашли применение при флуоресцентной маркировке пептидов, способных

присоединяться по активированной двойной связи [56, 106].

1.3.2 Биологически активные соединения

Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент малеинимида, 1,3,4-оксадиазола, а также дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она, находят широкое применение в качестве лекарственных препаратов, гербицидов, инсектицидов и многих других биологически активных веществ.

Авторами [107] была синтезирована серия малеинимидных производных активной субстанции противоопухолевого препарата «Карбоплатин», которые обладают более сильным противоопухолевым эффектом по сравнению с не модифицированным препаратом. В работе [108] был синтезирован новый ингибитор 2,3-оксидоскваленциклазы, ключевого фермента в синтезе стероидных соединений – стерина, имеющий в своём составе малеинимидный фрагмент. Синтез и испытания серии *N*-замещённых малеинимидов, которые способны действовать как ингибиторы фермента моноглицеридлипазы, играющего важную роль во многих физиологических процессах, описаны в работе [14].

Спектр производных 1,3,4-оксадиазолов, проявляющих биологическую активность, достаточно широк. Они проявляют антибактериальную [109], фунгицидную [110, 111], гербицидную [112] активность, оказывают противовоспалительное [109] действие. Например, представленные на рисунке 1.5 производные 1,3,4-оксадиазола в настоящее время используются в качестве гербицидов [40, 112], и имеются в свободной продаже.

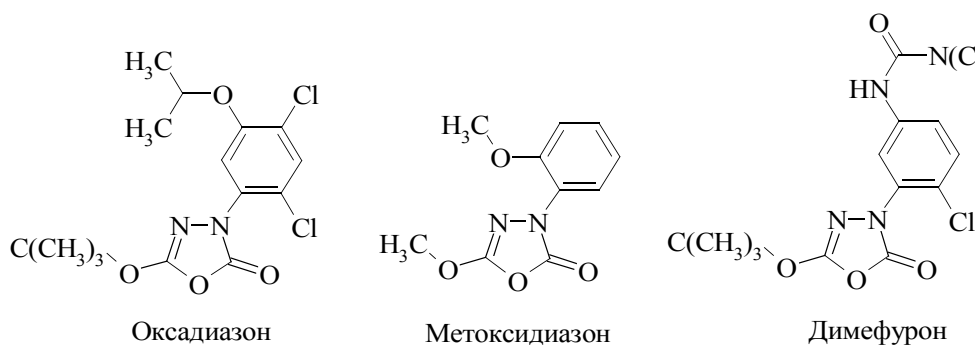


Рисунок 1.5 – Гербициды на основе 1,3,4-оксадиазола

Препарат «Ралтегравир», имеющий в своей структуре 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, используется для лечения ВИЧ инфекции [113] (рисунок 1.6).

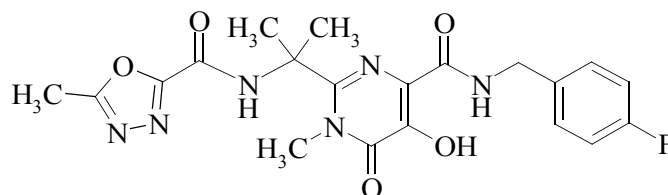


Рисунок 1.6 – Препарат «Ралтегравир»

Производные дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она также обладают фармакологическим свойствами. Они проявляют фунгицидную активность [114], имеют противовоспалительное и болеутоляющее действие [115]. Фрагмент дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она входит в состав анксиолитиков панадиплона и U-97775 (рисунок 1.7) и некоторых других биологически активных соединений [116].

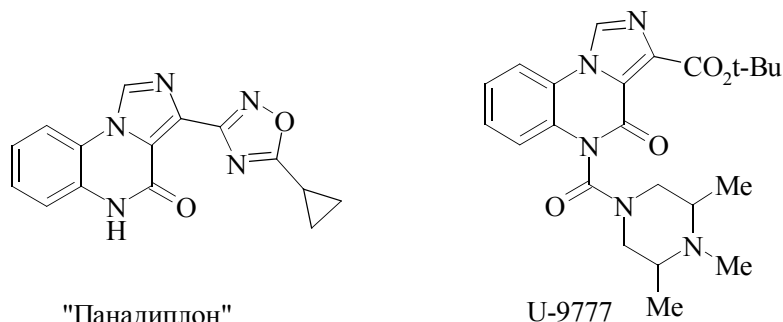


Рисунок 1.7 – Препараты «Панадиплон» и U-97775

Анализ литературных данных показывает, что на основе азотсодержащих производных малеиновой кислоты, таких как амиды и гидразиды, может быть синтезирован широкий ряд соединений различной структуры: *N*-замещённые малеинимиды, *изо*-малеинимиды и замещённые β-(1,3,4-оксадиазолил)акриловые кислоты, которые находят применение как в органическом синтезе за счёт своей высокой реакционной способности, так и в виде конечных продуктов, обладающих необходимыми комплексом полезных свойств.

Из перечисленных соединений в наибольшей степени изучены способы

получения и реакции *N*-замещённых малеинимидов, однако существенным недостатком имеющихся методов их синтеза является необходимость использования и в некоторых случаях высокое потребление труднодоступных или дорогих реагентов. В этой связи актуальными остаются вопросы разработки методов синтеза, использующих более доступные реагенты. В направлении синтеза и химических свойств *изо*-малеинимидов и особенно β -(1,3,4-окса-диазолил)акриловых кислот имеется мало сведений, однако имеющиеся публикации указывают на высокую практическую значимость этих соединений, поэтому развитие данной тематики является актуальной задачей.

2 ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Данный раздел включает в себя описание синтетических подходов, направленных на синтез азотсодержащих производных малеиновой кислоты и получение гетероциклических соединений на их основе.

2.1 Синтезы на основе моноамидов малеиновой кислоты

Синтез таких гетероциклических соединений, как ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты, может быть осуществлён путём взаимодействия *N*-арилмалеинимидов и *o*-фенилендиамина. В свою очередь, синтез имидов малеиновой кислоты является непростой синтетической задачей. В связи с этим нами была поставлена задача разработки удобного лабораторного способа получения этих соединений.

2.1.1 Синтез *N*-арилмалеинимидов

Пятичленные циклические имиды чаще всего получают взаимодействием ангидридов вицинальных дикарбоновых кислот с аминами (см. п. 1.1.1). Эта реакция протекает через образование соответствующих моноамидов. Для большинства моноамидов замыкание в имидный цикл происходит достаточно легко, например, при нагревании в растворе или в виде расплава. В случае моноамидов малеиновой кислоты для получения имидов требуется применение дополнительных дегидратирующих агентов. Список таких реагентов достаточно широк, однако чаще всего используют уксусный ангидрид в комбинации с ацетатом натрия [10 – 15]. Существенный недостаток такого метода – необходимость использования большого избытка уксусного ангидрида, не менее десяти моль ангидрида к одному моль субстрата.

Нами был предложен двухстадийный метод синтеза *N*-арилмалеинимидов **93**, включающий синтез моноамидов малеиновой кислоты **92** и их последующую циклизацию с использованием этилхлорформиата (схема 2.1).

Синтез исходных моноамидов малеиновой кислоты **92а-м** осуществля-

ли ацилированием первичных ароматических аминов малеиновым ангидридом в растворе уксусной кислоты. Реакция легко протекала при комнатной температуре с высоким выходом продукта. В таблице 2.1 представлены выходы полученных моноамидов.

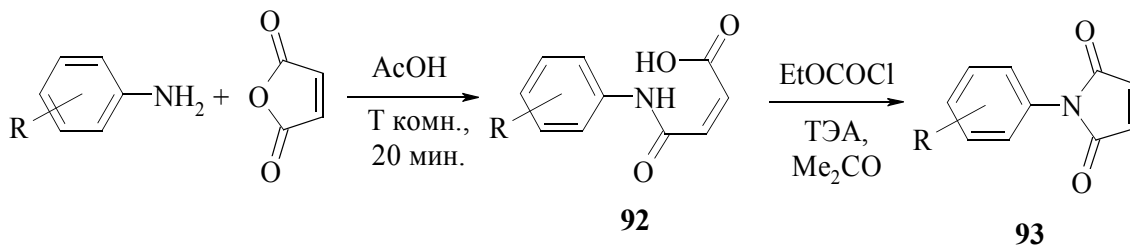


Схема 2.1

Таблица 2.1 – Выходы моноамидов малеиновой кислоты **92** (AcOH, T комн., 20 мин.)

Соединение	R	Выход, %	Соединение	R	Выход, %
92a	H	92	92ж	3,4-Cl ₂	87
92б	3,4-Me ₂	90	92з	4-COOMe	94
92в	4-Me	91	92и	4-NO ₂	93
92г	4-OMe	94	92к	3,5-Me ₂	85
92д	4-Br	80	92л	3-Me	87
92е	4-Cl	91	92м	2-Me	60

В качестве дегидратирующего агента для циклизации моноамидов малеиновой кислоты нами был выбран этилхлорформиат, который часто применяется для активирования карбоксильной группы карбоновых кислот при синтезе амидов [117, 118]. Так, активация карбоксильной группы карбоновых кислот **94** с использованием указанного реагента происходит за счёт образования смешанного ангидрида **95** (схема 2.2). Последующая атака амина по смешанному ангидриду приводит к образованию целевого амида **96**. Необходимо отметить, что атака происходит селективно по карбонильному атому «а».

В случае моноамидов малеиновой кислоты активация карбоксильной группы за счёт образования смешанного ангидрида **97** делает атаку амидного

атома азота по карбонильному атому углерода «а» более эффективной, что способствует образованию целевых имидов **93** в мягких условиях (схема 2.3).

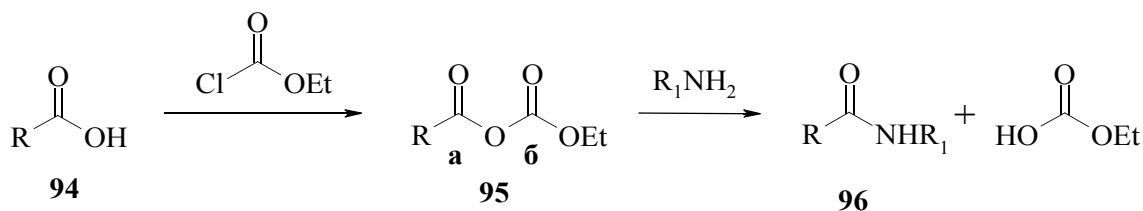


Схема 2.2

Для проведения вышеуказанного превращения также необходим акцептор хлороводорода, выделяющегося в результате формирования смешанного ангидрида. Для этой цели был выбран триэтиламин (ТЭА), ввиду хорошей растворимости в органических растворителях.

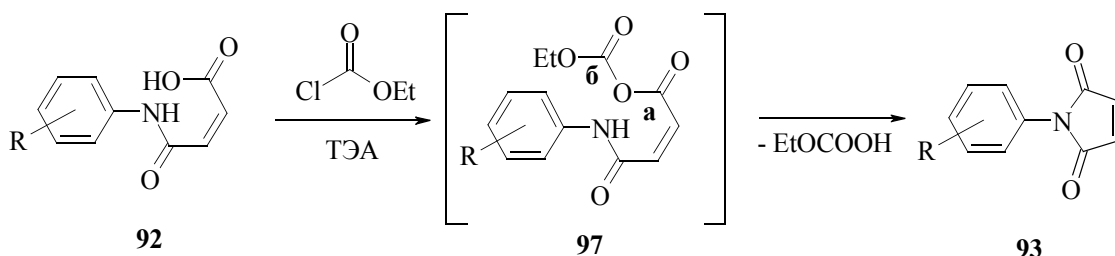


Схема 2.3

Первоначально данный подход получения *N*-арилмалеинимидов был опробован с использованием *N*-фенилмалеинамида **92а**. Реакцию осуществляли следующим образом – к раствору моноамида малеиновой кислоты добавляли ТЭА, затем этилхлорформиат и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Этилхлорформиат использовали в мольном избытке по отношению к субстрату 10 %, ТЭА – 30 %. В качестве растворителя были опробованы хлороформ, 1,4-диоксан и ацетон. Было обнаружено, что реакция легко протекает во всех трёх растворителях, однако наиболее высокий выход был получен при использовании ацетона. Анализ выделенных продуктов с помощью хромато-масс-спектрометрии показал, что в результате реакции вне зависимости от растворителя получались два соединения, которые имели идентичные масс-спектры электронной ионизации и одинаковые значения массы молекулярного иона, соответствующие *N*-фенилмалеинимиду. Из литературы известно, что при внутримолекулярной

дегидратации моноамидов малеиновой кислоты могут образовываться два типа соединений – малеинимиды и *изо*-малеинимиды, причем *изо*-малеинимиды способны изомеризоваться в более термодинамически устойчивые малеинимиды (схема 2.4), например, под действием повышенной температуры (см. п. 1.1.3).

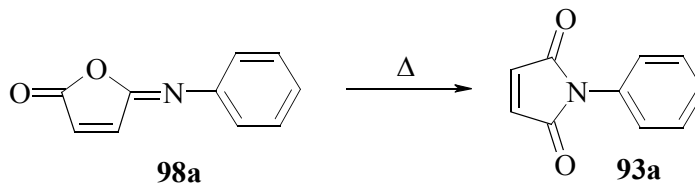


Схема 2.4

Действительно, варьирование времени реакции или температуры привело к изменению соотношения продуктов. После проведения синтеза при кипячении в ацетоне в течение трёх часов был выделен индивидуальный продукт, представляющий собой по данным ЯМР ^1H и ИК спектроскопии *N*-фенилмалеинимид **93a**. *N*-Фенил-*изо*-малеинимид **98a** удалось получить при проведении реакции при комнатной температуре в течение пяти минут, однако конверсия субстрата в данных условиях оказалась очень низкой.

ЯМР ^1H спектры изомеров имели значительные отличия. Так, сигнал двух протонов двойной связи *N*-фенилмалеинимида имел вид синглета, расположенного при 7.12 м.д., что говорило об эквивалентности этих атомов и свидетельствовало о симметричности структуры имида. В противоположность этому, в ЯМР ^1H спектрах *N*-фенил-*изо*-малеинимида сигналы протонов двойной связи имели вид дублетов ($J = 5.6$ Гц), расположенных при 7.08 и 7.76 м.д.

Отличия в структуре рассматриваемых изомеров хорошо были видны по их ИК спектрам. Характерной для *N*-фенилмалеинимида являлась интенсивная полоса поглощения в районе 1710 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы в имидах. Для *N*-фенил-*изо*-малеинимида характерной была интенсивная полоса при 1782 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы в лактонах [119]. Таким образом, методы ЯМР ^1H и ИК спектроскопии позволили однозначно различать про-

дукты внутримолекулярной дегидратации *N*-фенилмалеинамидов.

При проведении реакции внутримолекулярной дегидратации *N*-фенилмалеинамида **93a** с использованием этилхлорформиата как при комнатной температуре, так и при нагревании, в продуктах реакции была обнаружена небольшая примесь этилового эфира исходной амидокислоты **99**. Появление этой примеси вероятно было обусловлено взаимодействием смешанного ангидрида **97** с этиловым спиртом, выделяющимся при разложении моноэтилового эфира угольной кислоты (схема 2.5). Скорее всего образование эфира **99** происходило одновременно с процессом циклизации смешанного ангидрида **97**, которое практически полностью проходило в течение 30 минут при комнатной температуре. Дальнейшее проведение реакции при комнатной температуре или при нагревании не приводило к увеличению количества примеси. Очистка целевого имида легко осуществлялась с помощью перекристаллизации из изопропилового спирта.

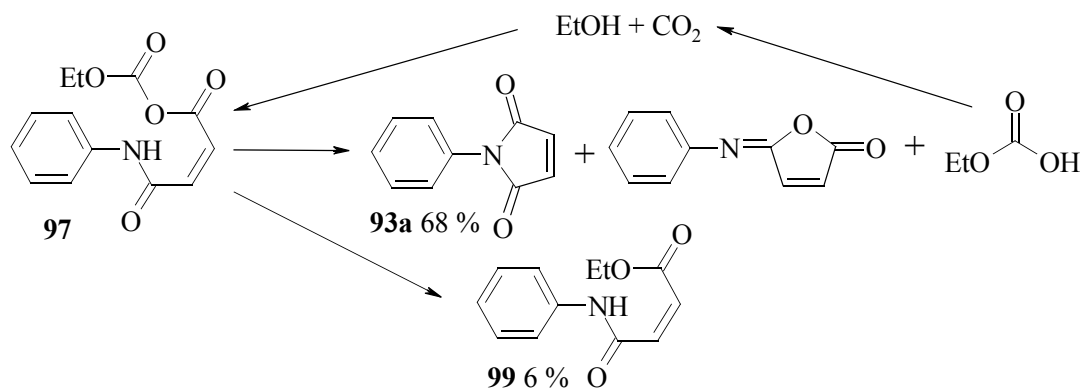


Схема 2.5

Эксперименты с использованием других моноамидов малеиновой кислоты выявили, что соотношение малеинимид/*изо*-малеинимид в продуктах реакции дегидратации изменяется в зависимости от типа заместителя в ароматическом кольце. В этой связи нами были проведены опыты по циклизации серии моноамидов малеиновой кислоты **92** в одинаковых условиях. Реакцию проводили в ацетоне при комнатной температуре, в течение 30 минут (схема 2.6). Продукты выделяли путём смешивания с водой. Полученный осадок отфильтровывали и анализировали методом ЯМР ^1H . Результаты представлены в таблице 2.2.

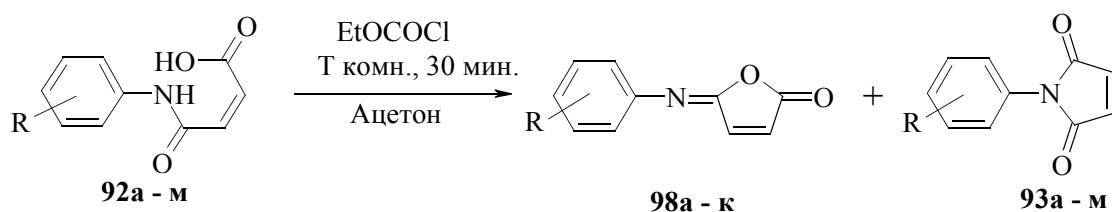


Схема 2.6

Таблица 2.2 – Мольное соотношение изомеров в продуктах циклизации *N*-арилмалеинамидов (Т комн., 30 мин., ацетон, соотношение субстрат : EtOCOC1 : ТЭА = 1 : 1.1 : 1.3, моль)

Субстрат	R	Мольное соотношение изомеров, %	
		МИ (93)	изо-МИ (98)
92а	H	12	88
92б	3,4-Me ₂	7	93
92в	4-Me	21	79
92г	4-OMe	6	94
92д	4-Br	60	40
92е	4-Cl	71	29
92ж	3,4-Cl ₂	95	5
92з	4-COOCH ₃	94	6
92и	4-NO ₂	98	2
92к	3,5-Me ₂	8	92
92л	3-Me	11	89
92м	2-Me	14	86

Характер заместителей в ароматическом кольце субстрата и их положение повлияло не только на соотношение изомеров, но и на конверсию исходных амидов. Так при попытке проведения циклизации моноамидов малеиновой кислоты с метильными заместителями в *мета*- (**92к, л**) и *орто*- (**92 м**) положениях в вышеуказанных условиях была выделена смесь соединений, содержащая в основном исходный амид. При повторном проведении эксперимента для этих субстратов, выделение проводили путём смешивания с разбавленным водным раствором карбоната натрия (0,1 М) для предотвращения выпадения исходной амидокислоты. Смесь продуктов в этом случае представляла собой жёлтую жидкость. Во всех остальных случаях наблюдалась

высокая конверсия исходного соединения. При дегидратации субстратов **92a – в** по данным ЯМР ^1H были найдены лишь следовые количества исходных амидов. Амиды **92г – и** прореагировали полностью.

Анализ полученных данных показал, что мольное соотношение изомеров, получаемых при внутримолекулярной дегидратации моноамидов малеиновой кислоты **92** с использованием этилхлорформиата в указанных условиях (таблица 2.2), сильно зависит от электронных свойств заместителей в ароматическом кольце субстрата. Наблюдается общая закономерность – с увеличением электроноакцепторных свойств заместителей увеличивается доля *N*-арилмалеинимида в образующейся смеси изомеров. Так, в случае электронодонорного метоксильного заместителя основным продуктом был *N*-арил-*изо*-малеинимид **98г**, мольная доля которого в выделенной смеси изомеров составляла 94 %. Близкий результат был получен при циклизации субстратов с двумя метильными заместителями **92б, к** (93 и 92 %). В случае дихлор-, метоксикарбонил- и нитрозамещённого субстратов основными продуктами реакции циклизации были *N*-арилмалеинимиды **93ж – и** в количестве 95, 94 и 98 % соответственно. На примере хлорзамещённых амидов **92е** и **92ж** видно, что количество заместителей также повлияло на соотношение продуктов реакции. Так, при циклизации дихлорзамещённого субстрата **92ж** количество *N*-арилмалеинимида (95 %) в образовавшейся смеси изомеров оказалось больше такового при циклизации моноклорзамещённого субстрата **92е** (71 %). Положение заместителя также повлияло на соотношение продуктов реакции, а именно: доля *N*-арилмалеинимида с метильным заместителем в *пара*-положении в смеси изомеров оказалась практически вдвое больше таковой для продуктов с метильным заместителем в *орто*- и *мета*-положении.

Таким образом, наличие электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце моноамидов малеиновой кислоты смещает равновесие реакции циклизации с использованием этилхлорформиата в сторону образования *N*-арилмалеинимидов. В случае электронодонорных заместителей зависимость имеет обратный характер – равновесие реакции смещается в сторону

образования *N*-арил-*изо*-малеинимидов. Полученные результаты согласуются с литературными данными для реакции циклизации ароматических амидов малеиновой кислоты с использованием других дегидратирующих агентов. Авторами работы [25] отмечается, что электроноакцепторный характер заместителя в ароматическом кольце моноамида малеиновой кислоты способствует образованию малеинимидов, что полностью подтверждается нашими результатами.

Индивидуальные *N*-арилмалеинимиды **93а,в,д,е** были получены при проведении реакции внутримолекулярной дегидратации соответствующих моноамидов малеиновой кислоты с использованием этилхлорформиата в сочетании с триэтиламином при кипячении в ацетоне в течение 1 – 3 часов. *N*-Арилмалеинимиды с акцепторными заместителями **93ж – и** были получены при проведении реакции при комнатной температуре в течение 30 минут. Для очистки была проведена перекристаллизация из изопропилового спирта. Данные о выходах малеинимидов представлены в таблице 2.3

В случае *N*-арилмалеинамидов **92б, г, к – м** проведение циклизации при повышенной температуре приводило к увеличению доли *N*-арилмалеинимида в смеси изомеров, однако длительное кипячение (более трёх часов) приводило к выделению исходных моноамидов малеиновой кислоты. В чистом виде были получены *N*-арил-*изо*-малеинимиды **98б, 98г** в результате проведения реакции внутримолекулярной дегидратации в течение 30 минут при комнатной температуре с последующей перекристаллизацией из изопропилового спирта с выходом 57 и 74 % соответственно. Аналогичным образом был получен **98к**, реакция проводилась в течение одного часа, выход 40 %. Получить по отдельности в чистом виде *N*-арил-*изо*-малеинимиды **98л,м** и *N*-арилмалеинимиды **93л,м** путём варьирования условий реакции циклизации или разделить получаемые смеси *изо*-малеинимид/малеинимид с использованием доступных методов не удалось.

Таблица 2.3 – Условия синтеза и выходы *N*-арилмалеинимидов (ацетон, соотношение субстрат : EtOCOC₂H₅ : ТЭА = 1 : 1.1 : 1.3, моль)

Соединение	R	Время реакции, мин.	T, °C	Выход, %
93а	H	180	56	68
93в	4-Me	180	56	79
93д	4-Br	60	56	74
93е	4-Cl	60	56	75
93ж	3,4-Cl ₂	30	23	72
93з	4-COOMe	30	23	69
93и	4-NO ₂	30	23	86

Таким образом, представленный метод циклизации моноамидов малеиновой кислоты в зависимости от условий и структуры исходных соединений, может быть использован для получения как *N*-арилмалеинимидов, так и *N*-арил-изо-малеинимидов. Преимуществом использования этилхлорформиата в указанной реакции является его низкое потребление – близкое к эквимолярному по отношению к субстрату.

2.1.2 Синтез производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она

Из литературы известен метод получения производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она, основанный на взаимодействии *N*-арилмалеинимидов и *o*-фенилендиамина при кипячении в смеси этилового спирта и воды с выходами продуктов 72 – 80 % [64] (см. п. 1.2.1). С использованием данного подхода нами была синтезирована серия ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100а** – г на основе полученных ранее *N*-арилмалеинимидов (схема 2.7). Выходы синтезированных соединений представлены в таблице 2.4.

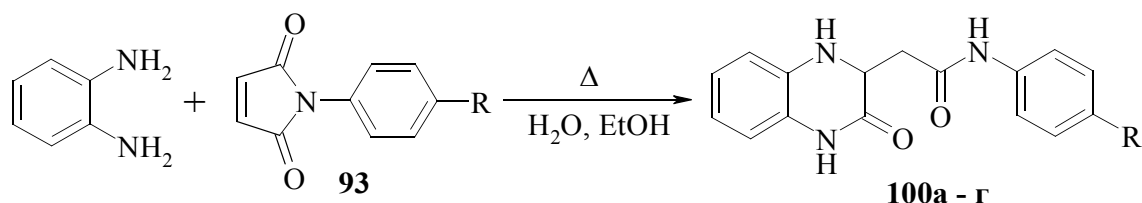


Схема 2.7

Кроме того, производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она могут быть получены на основе других α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, например непредельных 1,4-дикетонов [120], β -бензоилакриловой кислоты [121]. Серосодержащие аналоги 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она – 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазины можно получить взаимодействием ароматических моноамидов малеиновой кислоты с *o*-аминотиофенолом [74].

Представленные примеры свидетельствуют о том, что α,β -ненасыщенные карбоновые кислоты, в том числе моноамиды малеиновой кислоты, могут играть роль акцепторов в реакции Михаэля с использованием аминов и тиолов. В связи с этим нами был опробован способ синтеза замещённых 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, основанный на взаимодействии *o*-фенилендиамин с моноамидами малеиновой кислоты **92**.

Низкая растворимость моноамидов малеиновой кислоты в воде не позволила использовать водно-спиртовые смеси для проведения указанной реакции, поэтому в качестве растворителей нами были опробованы этиловый и изопропиловый спирты. Растворимость исходных амидов в изопропиловом спирте оказалась выше. В результате варьирования времени реакции было обнаружено, что реакция *o*-фенилендиамина с моноамидами малеиновой кислоты **92** легко протекает при кипячении в изопропиловом спирте в течение одного часа с добавлением небольшого количества ДМФА для улучшения растворимости. Данным методом нами были синтезированы ариламины (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100a – д** (схема 2.8). Такой подход является более удобным, чем изображённый на схеме 2.7, поскольку синтез сокращается на стадию получения *N*-арилмалеинимидов **93** из соответствующих амидов. Кроме того, этот метод позволяет добиться больших выходов целевых продуктов (таблица 2.4).

Предположительно, образование ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты происходило за два этапа. На первом этапе одна из аминогрупп *o*-фенилендиамина присоединялась к активированной двойной связи *N*-арилмалеинамида **92** с образованием промежуточного соединения **101**. На втором этапе, происходило ацилирование второй аминогруппы *o*-фенилендиамина карбоксильной группой, что приводило к образованию 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онового цикла (схема 2.8).

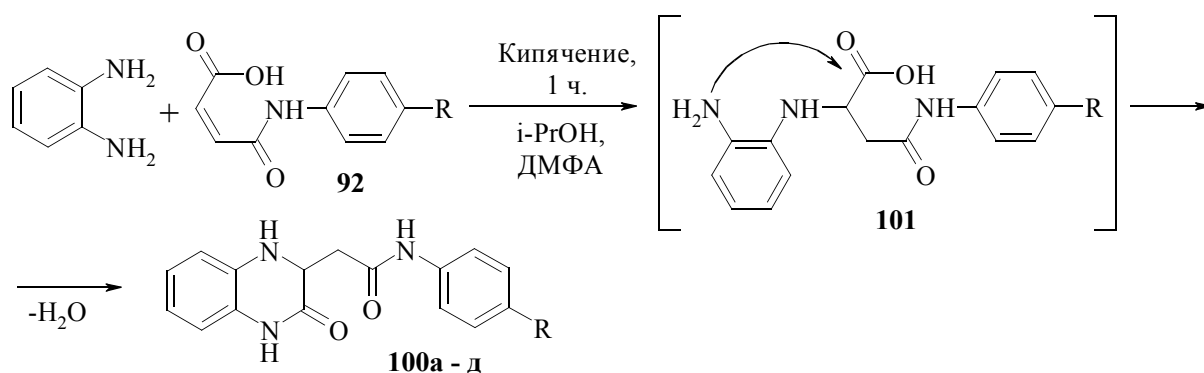


Схема 2.8

Таблица 2.4 – Выходы ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100**, полученных на основе *N*-арилмалеинимидов **93** – метод А (EtOH, H_2O , кипячение, 2 ч) или на основе *N*-арилмалеинамидов **92** – метод Б (*i*-PrOH, ДМФА, кипячение, 1 ч)

Соединение	R	Выход, %	
		А	Б
100a	H	54	55
100б	4-Me	53	62
100в	4-Cl	57	73
100г	4-NO ₂	60	72
100д	4-OMe	-	67

Соединения, структурно подобные моноамидам малеиновой кислоты, должны вести себя в реакции с *o*-фенилендиамином похожим образом, поэтому в качестве исходного соединения для синтеза производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов нами был опробован моноэтиловый эфир малеиновой

кислоты.

Исследованная методика синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100a** – д была опробована с использованием в качестве субстрата моноэтилового эфира малеиновой кислоты **102**. Реакцию проводили при кипячении в изопропиловом спирте в течение одного часа. Выделение продукта проводили путём смешивания реакционной смеси с водой. В результате был синтезирован этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат **103**, с выходом 34 % (схема 2.9).

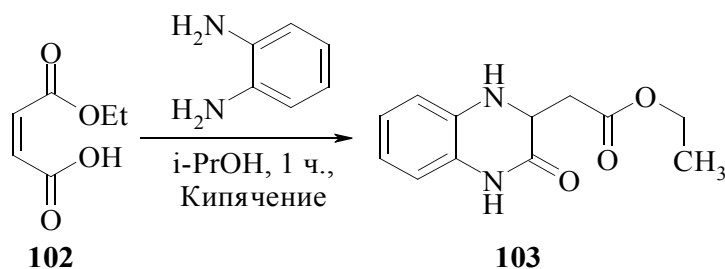


Схема 2.9

Моноэтиловый эфир малеиновой кислоты и *o*-фенилендиамин растворимы как в этиловом спирте, так и в воде, что позволило проводить вышеуказанную реакцию в каждом из этих растворителей по отдельности. Реакции проводились при кипячении. Выход этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **103** составлял 32 % при использовании этилового спирта и 30 % в случае воды. При использовании воды в качестве растворителя, продукт выпадал из реакционной смеси по ходу реакции. Увеличение длительности кипячения более одного часа не приводило к увеличению выхода продукта. Вероятно, невысокий выход является следствием обратимости первой стадии реакции – нуклеофильного присоединения по активированной двойной связи, что препятствует количественному протеканию реакции.

Предлагаемый метод получения этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата осуществляется за одну стадию и в нём используются доступные реагенты. Из литературы известны примеры получения этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата по более сложным двух- и трёхстадийным схемам [67, 122].

2.2 Синтез и реакции соединений на основе (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот

(Z)-4-(2-Ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты, представляющие собой *N'*-замещённые моногидразиды малеиновой кислоты, включают в себя структурный фрагмент моноамида малеиновой кислоты и, согласно литературным данным, могут вступать в те же реакции, что и последний (см п. 1.1.4), а именно: образовывать малеинимиды и *изо*-малеинимиды при внутримолекулярной дегидратации. С другой стороны (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты могут вступать в реакции, не характерные для моноамидов малеиновой кислоты, в частности, из них могут быть получены 2,5-дизамещённые производные 1,3,4-оксадиазола.

Основные задачи данной части работы включали в себя исследование реакции внутримолекулярной дегидратации (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот с целью получения 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, их производных и 5-(2-ароилгидразино)фуран-2(5*H*)-онов, а также проведение их функционализации.

2.2.1 Синтез 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Одним из самых распространённых методов синтеза 1,3,4-оксадиазолов является внутримолекулярная дегидратация диацилгидразинов (см. п. 1.1.4.2). В связи с этим (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты, представляющие собой диацилгидразины, были использованы нами для синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот. Несмотря на очевидность данного подхода, нам не удалось найти примеры использования предлагаемого метода синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот в литературе. Известен лишь метод синтеза данных соединений за счёт реакции 5-арилтетразолов и фумарилхлорида (схема 1.32, стр. 32).

Целевые 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты были синтезированы нами за два этапа. На первом этапе были получены

(*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты, которые на втором этапе были подвергнуты внутримолекулярной дегидратации с получением соответствующих производных 1,3,4-оксадиазола.

Синтез (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот осуществляли путём ацилирования гидразидов ароматических карбоновых кислот **104** малеиновым ангидридом (схема 2.10), по аналогии с синтезом моноамидов малеиновой кислоты (см. п. 2.1.1). Реакция легко проходила в уксусной кислоте при комнатной температуре с высоким выходом продуктов **105** (таблица 2.5).

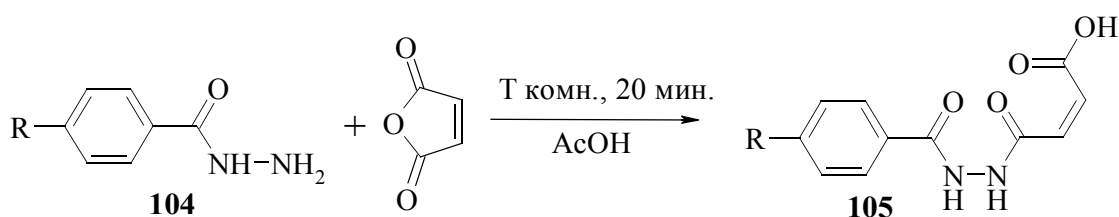


Схема 2.10

Таблица 2.5 – Выходы (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **106** (Т комн., АсОН, 20 мин)

Соединение	R	Выход, %
105a	H	96
105б	Me	94
105в	OMe	93
105г	Cl	92
105д	NO ₂	97

В качестве дегидратирующего агента для проведения реакции внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105** была выбрана хлорокись фосфора, часто используемая в синтезе 1,3,4-оксадиазолов из диацилгидразинов (см. п. 1.1.4.2). Синтезы проводились при комнатной температуре. В качестве растворителя использовался ДМФА. Выделение продуктов осуществляли путём высаживания водой со льдом. Первоначально реакцию внутримолекулярной дегидратации для всех

субстратов проводили в течение 20 минут. После анализа полученных данных и дополнительных экспериментов для каждого субстрата были подобраны наиболее подходящие временные режимы проведения реакции.

С использованием ЯМР ^1H спектрометрии было обнаружено, что в результате реакции внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105** образовывались как (*E*)-, так и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **106** и **107** соответственно (схема 2.11). Причём во всех случаях мажорным был термодинамически более устойчивый *E*-изомер **106**. Разделить изомеры удалось благодаря их различной растворимости в воде. В большинстве случаев при смешении реакционной смеси с водой и льдом продукт (*E*)-конфигурации мгновенно выпадал в виде осадка, который сразу отфильтровывали. Фильтрат выдерживали в течение 12 часов при комнатной температуре и отфильтровывали выпавший в виде осадка (*Z*)-изомер. Переход (*Z*)-конфигурации в субстрате в (*E*)-конфигурацию в продукте скорее всего вызван протонированием двойной связи в результате образования сильноокислой среды при проведении реакции.

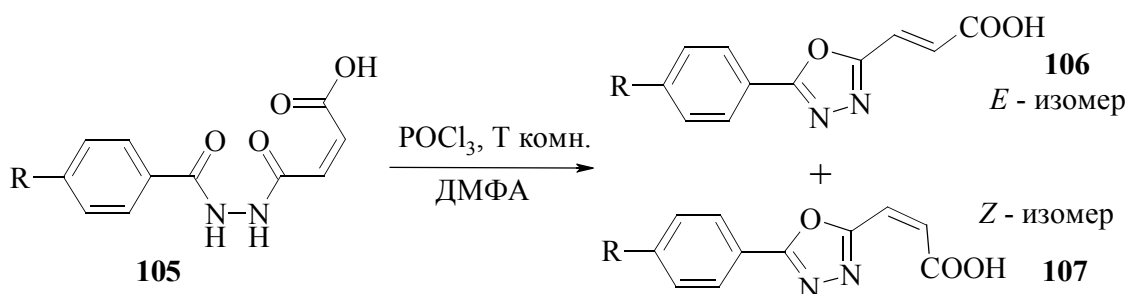


Схема 2.11

Осуществление реакции внутримолекулярной дегидратации с различными субстратами (**105a – d**) выявило сильное влияние заместителей в ароматическом кольце на состав продуктов реакции. Вторым ключевым фактором, влияющим на этот показатель, оказалось время проведения реакции. Результаты экспериментов представлены в таблице 2.6.

При циклизации (*Z*)-4-(2-бензоилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **105a** в течение 20 минут основным продуктом реакции была (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106a**. Небольшое ко-

личество (*Z*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107a** было выделено из фильтрата. Более длительное время проведения реакции привело к образованию лишь одного (*E*)-изомера с бóльшим выходом, чем в первом случае. Второй изомер в последнем случае из фильтрата не выпал. Попытка получить (*Z*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловую кислоту **107a** с бóльшим выходом за счёт уменьшения времени реакции до нескольких минут оказалась неудачной и привела лишь к неполной конверсии исходной (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты.

Таблица 2.6 – Состав продуктов внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105** (Т комн. ДМФА, соотношение субстрат : POCl₃ = 1 : 1.2, моль)

Субстрат	R	Время реакции, мин.	Выход (<i>E</i>)-изомера 106 , %	Выход (<i>Z</i>)-изомера 107 , %	Примечание
105a	H	20	52	14	-
		60	64	0	-
105б	Me	20	Смесь с 105б	8	Низкая конверсия
		60	54	10	-
		90	61	0	-
105в	OMe	20	Смесь с 105в	7	Низкая конверсия
		60	44	16	-
		120	56	0	-
105г	Cl	20	Смесь с 105г	9	Низкая конверсия
		60	Не выделен	14	Смесь продуктов
106д	NO ₂	20	Не выделен	8	Смесь продуктов

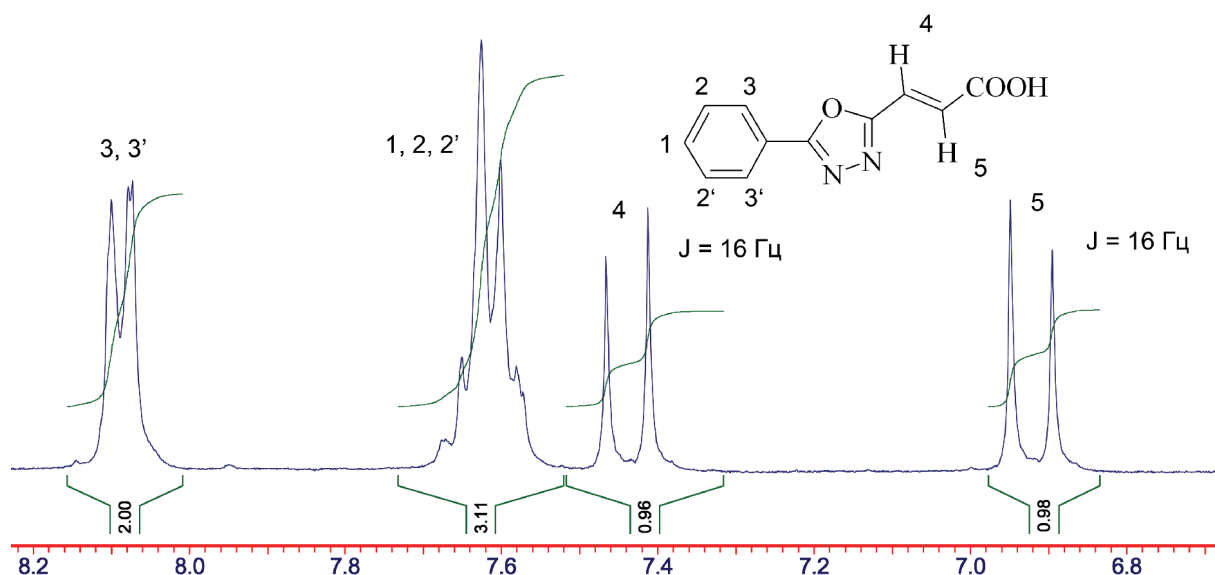
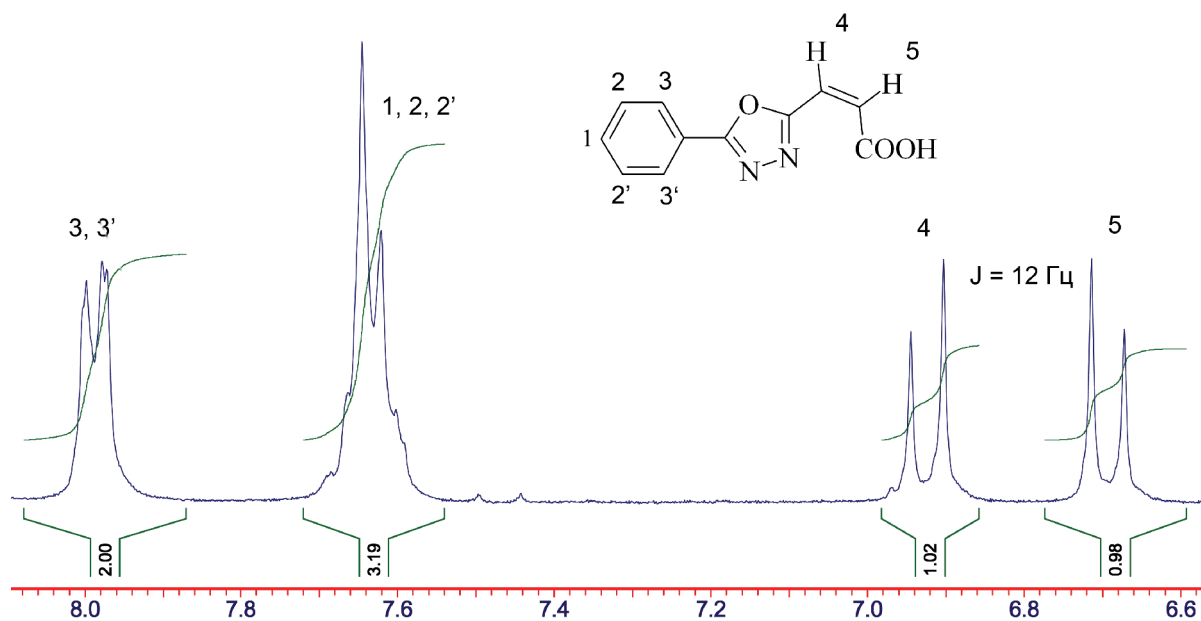
Субстраты с метильным **105б** и метоксильным **105в** заместителями оказались менее активными в данной реакции. При проведении циклизации в течение 20 минут большая часть этих соединений осталась не прореагировавшей, при этом они охотно выпали в виде осадка вместе с (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислотой при выделении. Несмотря на это, небольшие количества (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

107б и **107в** удалось выделить из соответствующих фильтратов. Увеличение длительности проведения реакции до 60 минут привело к полной конверсии субстрата и выделению двух изомеров. Дальнейшее увеличение времени реакции до 90 минут в случае субстрата **105б** и до 120 минут для **105в** позволило получить единственный (*E*)-изомер с более высоким выходом, чем в предыдущем случае.

Циклизация хлорзамещённой **105г** и нитрозамещённой **105д** (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты была осложнена протеканием побочных реакций. При проведении циклизации субстрата **105г** в течение 20 минут значительная часть субстрата не вступила в реакцию. Увеличение времени превращения до 60 минут привело к протеканию ряда побочных реакций. В результате этого при выделении была получена смесь соединений, содержащая по данным ЯМР ^1H небольшое количество (*E*)-3-(5-*n*-хлорфенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106г**. Следует отметить, что из оставшегося после выделения фильтрата была получена индивидуальная (*Z*)-3-(5-*n*-хлорфенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107г**.

Проведение циклизации нитрозамещённого субстрата **105д** в течение 20 минут также привело к образованию смеси продуктов, из которой не удалось выделить индивидуальную (*E*)-3-(5-*n*-нитрофенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловую кислоту **106д** методом перекристаллизации. В ЯМР ^1H спектре смеси полученных продуктов указанной реакции были найдены сигналы *n*-нитробензойной кислоты, что свидетельствует о протекании гидролиза. Из оставшегося после выделения фильтрата было получено небольшое количество (*Z*)-3-(5-*n*-нитрофенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107д**.

Идентификация изомеров 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот проводилась методами ИК, ЯМР ^1H и ЯМР ^1H NOESY спектроскопии. На рисунках 2.1 и 2.2 изображены фрагменты ЯМР ^1H спектров (*E*)- и (*Z*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот (**106а** и **107а**).

Рисунок 2.1 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра*(E)*-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106a**Рисунок 2.2 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра*(Z)*-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107a**

Основное отличие спектров изомеров заключалось в различном расположении сигналов протонов двойной связи и в различии констант спин-спинового взаимодействия этих протонов. В спектре *(E)*-изомера указанные сигналы были значительно сдвинуты в более слабую область магнитного поля и имели большую константу спин-спинового взаимодействия ($J = 16$ Гц), чем у *(Z)*-изомера ($J = 12$ Гц). Полученные значения констант спин-спинового взаи-

модействия протонов двойной связи изомеров соответствовали литературным данным, а именно для протонов двойной связи *транс*-конфигурации характерны $J = 14 - 19$ Гц, *цис*-конфигурации $J = 4 - 12$ Гц [119].

Различия в конфигурации (*E*)- и (*Z*)-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот отображались и в их ИК спектрах. В частности, в ИК спектре (*E*)-изомера присутствовал сигнал соответствующий деформационным колебаниям атомов водорода при двойной связи в *транс*-конфигурации (964 см^{-1}). В спектре (*Z*)-изомера такая полоса отсутствовала, однако был сигнал соответствующий деформационным колебаниям атомов водорода при двойной связи в *цис*-конфигурации (814 см^{-1}).

Для подтверждения пространственного строения (*E*)- и (*Z*)-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот был использован метод ЯМР ^1H NOESY спектроскопии. Спектры указанных соединений представлены на рисунках 2.3 и 2.4.

Наличие интенсивных кросс-пиков между протонами двойной связи в (*Z*)-изомере 3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106a** говорило об их пространственной близости и свидетельствовало о *цис*-конфигурации соединения. В (*E*)-изомере также наблюдались кросс-пики между протонами двойной связи, однако они имели меньшую интенсивность, что было вызвано их большей удалённостью друг от друга и свидетельствовало о *транс*-конфигурации соединения.

Представленные отличия в ИК и ЯМР ^1H спектрах (*E*)- и (*Z*)-изомеров 3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот наблюдались и для других соединений этого ряда.

Строение соединения **106a** также было подтверждено данными ЯМР ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (тип ионизации – электроспрей).

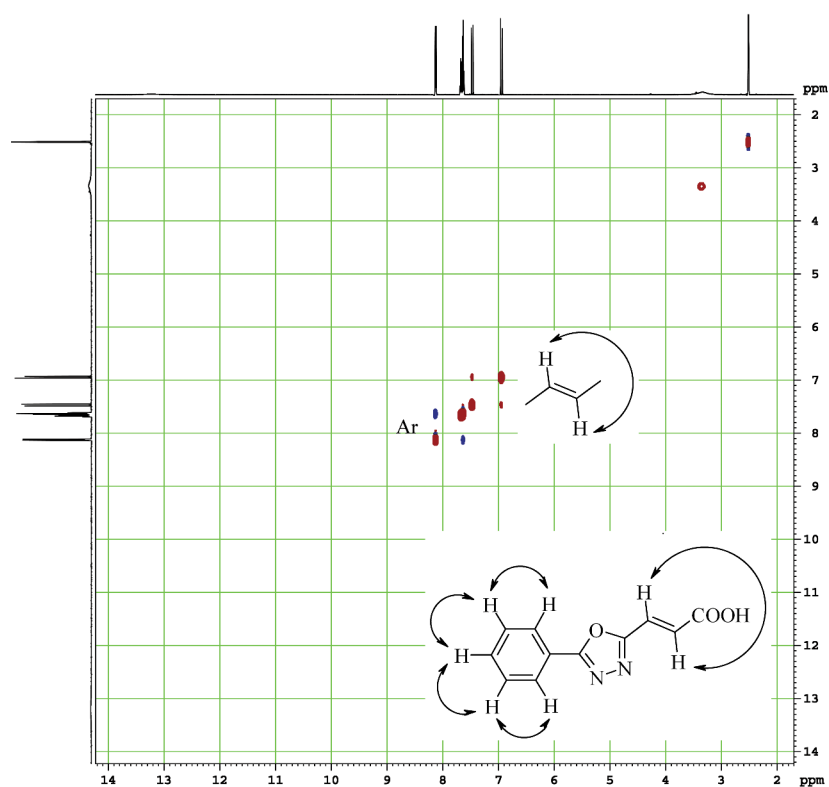


Рисунок 2.3 – ЯМР ^1H NOESY спектр

(*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106a**

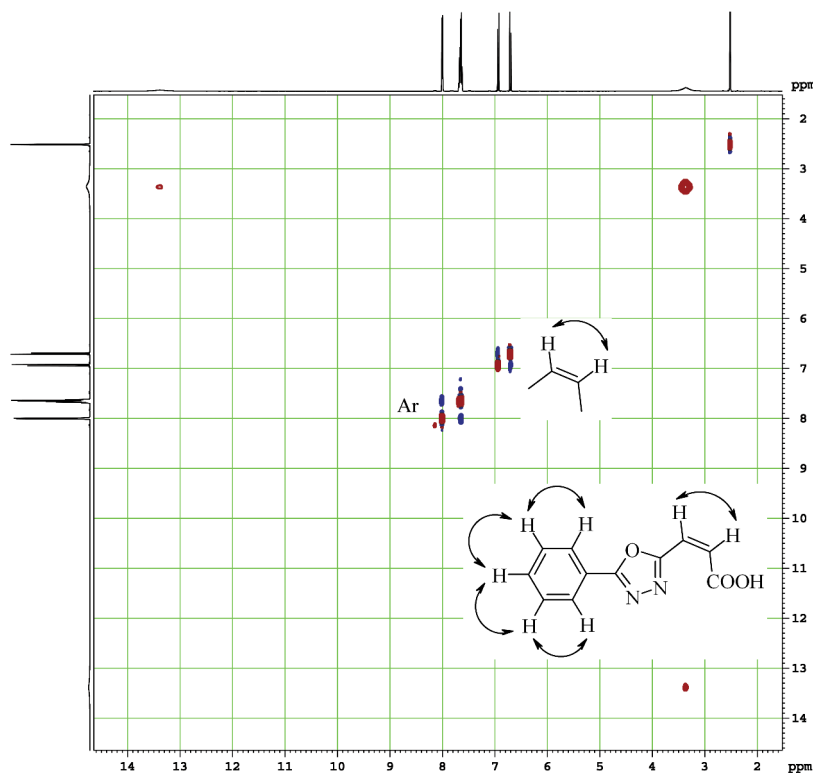


Рисунок 2.4 – ЯМР ^1H NOESY спектр

(*Z*)-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107a**

Полученные результаты показывают, что предложенный нами метод позволяет получить как (*E*)-, так и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты путём внутримолекулярной дегидратации соответствующих (*Z*)-4-(2-бензоилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот с использованием хлорокиси фосфора. В случае нитро- и хлорзамещённых субстратов метод позволяет получать в чистом виде лишь (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты.

2.2.2 Синтез производных (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Одним из направлений функционализации 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот является получение их производных по карбоксильной группе. В литературе имеется очень мало сведений о получении этих соединений. Например, авторами работы [50] были получены метиловые эфиры (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот путём взаимодействия 5-арилтетразолов с фумарилхлоридом, из которых путём щелочного гидролиза были получены соответствующие кислоты. Этими же авторами были синтезированы хлорангидриды этих кислот с использованием трихлорида фосфора. В связи с малой изученностью вопроса синтеза производных 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот получение данных о таких превращениях является актуальной задачей. Нами были опробованы реакции получения сложных эфиров, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106a** и **106б**.

Синтез этиловых эфиров (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **108a** и **108б** из соответствующих субстратов **106a** и **106б** проводили в среде этилового спирта с добавлением хлористого тионила (схема 2.12). Применение хлористого тионила для получения сложных эфиров карбоновых кислот является известным приёмом [123]. Было определено, что реакция протекает в течение 10 минут для субстрата **106a** и в течение 30 минут для субстрата **106б** при кипячении. Более длительное нагревание приводило к

протеканию побочных реакций, в результате чего выделить целевой продукт не удавалось. Выход эфиров **108a** и **108б** составил соответственно 73 и 76 %.

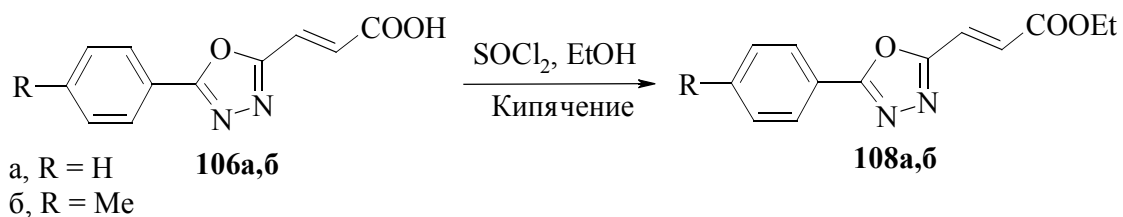


Схема 2.12

Первичные амиды **109a,б** были получены на основе соответствующих (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106a** и **106б**. Реакцию проводили в 1,4-диоксане с использованием хлористого тионила и триэтиламина (схема 2.13). Реакция проводилась за два этапа. Сначала к раствору исходной кислоты в 1,4-диоксане добавляли хлористый тионил и триэтиламин, что приводило к образованию соответствующих хлорангидридов **110a,б**. Триэтиламин применяли для нейтрализации выделяющегося хлористого водорода. Далее, без выделения хлорангидридов, к реакционной смеси приливали концентрированный водный раствор аммиака (25 % масс.) и выдерживали в течение одного часа. Выделение проводили путём смешивания реакционной смеси с водой. Выход продуктов **109a** и **109б** составил соответственно 55 и 57 %.

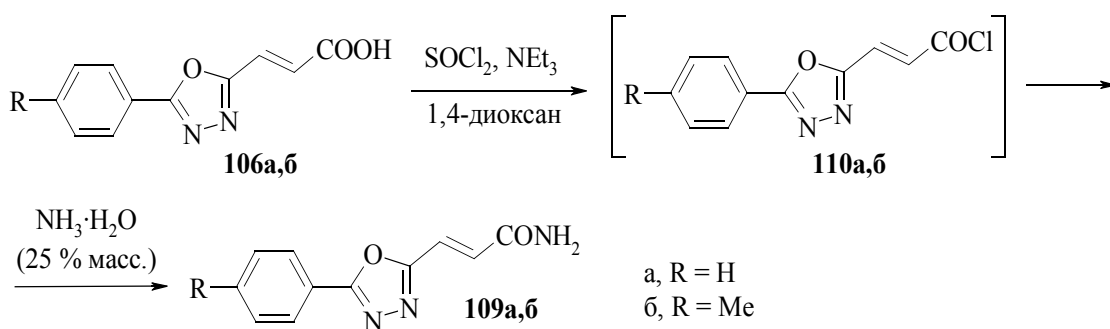


Схема 2.13

Выбранный способ выделения амидов **109** позволяет избавиться от возможных примесей исходной кислоты из-за избытка аммиака, способствующего переходу кислоты в солевую форму.

Методика получения первичных амидов была использована при получении ароматических амидов (*E*)-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акрило-

вой кислоты **111a – д** (схема 2.14). Синтез проводили в тех же условиях. Выделение также проводили путём смешивания реакционной смеси с водой. Для очистки продуктов проводили перекристаллизацию из этанола. Выход продукта после перекристаллизации составил 67 – 75 %.

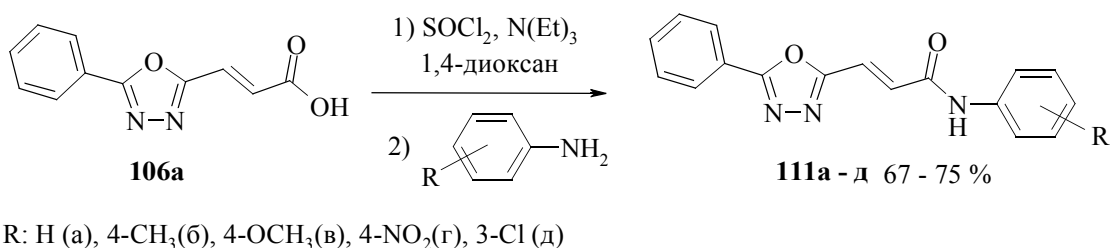


Схема 2.14

На основе синтезированных первичных амидов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **109a,б** были получены соответствующие нитрилы **112a,б**. Синтез проводили в растворе ДМФА с использованием хлорокси фосфора (схема 2.15). Реакция легко протекала при комнатной температуре в течение одного часа. Выход нитрилов **112a** и **112б** составил соответственно 83 и 74 %.

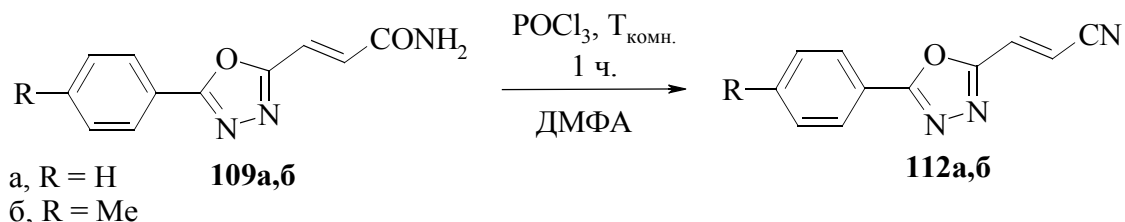


Схема 2.15

2.2.3 Взаимодействие (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот с *o*-фенилендиамином

Попытки присоединения различных аминов (анилина, *n*-толуидина, морфолина) по активированной двойной связи (*E*)- и (*Z*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты, а также производных (*E*)-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты при кипячении в изопропиловом спирте, *o*-ксилоле или при нагревании при 50 – 100 °С в ДМФА оказались неудачными. В одних случаях соединения не вступали во взаимодействие, в других

происходило сильное осмоление реакционной смеси и выделить индивидуальные продукты не удавалось.

Ранее нами были получены производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **100a** – д путём взаимодействия моноамидов малеиновой кислоты **92a** – д с *o*-фенилендиамином в изопропиловом спирте (схема 2.8, стр 57). Нами была опробована подобная методика для синтеза 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов за счёт взаимодействия (*E*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот с *o*-фенилендиамином. Кипячение в изопропиловом спирте в течение одного часа смеси кислоты **106a** и *o*-фенилендиамина привело к осмолению реакционной смеси, в результате чего не удалось выделить индивидуальный продукт.

Синтез 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **113a,б** был осуществлён за счёт использования *N,N*-карбонилдиимдазола (КДИ) при взаимодействии (*E*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106a,б** с *o*-фенилендиамином (схема 2.16).

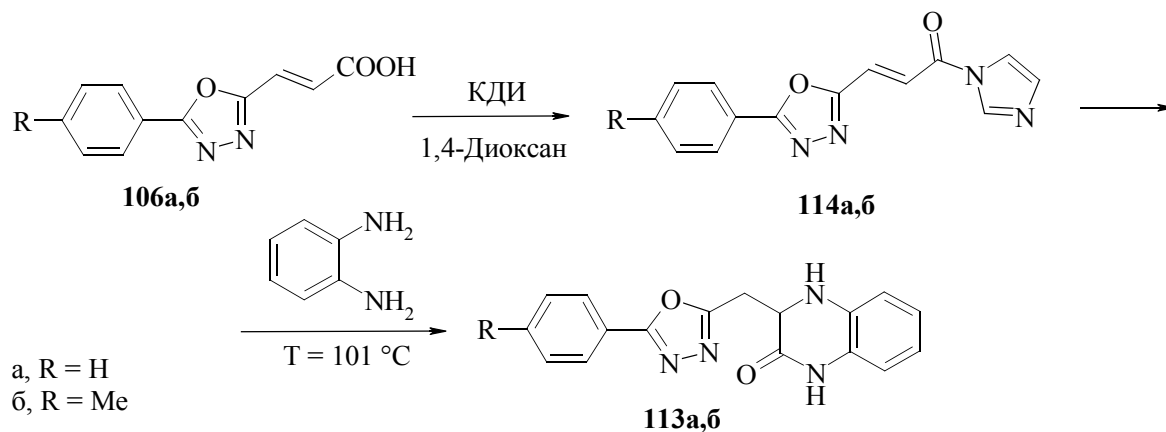


Схема 2.16

Реакцию проводили за два этапа в 1,4-диоксане. На первом этапе проводили взаимодействие исходных кислот **106** с КДИ с получением соответствующих имидазольных производных **114**. Второй этап включал в себя взаимодействие с *o*-фенилендиамином. Предположительно на данном этапе изначально происходило ацилирование *o*-фенилендиамина имидазольным производным кислоты **114**, а не присоединение одной из аминогрупп к двойной связи как в случае моноамидов малеиновой кислоты. Далее происходило за-

мыкание в цикл с участием активированной двойной связи. Выход 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **113a,б** составил 62 и 65 % соответственно.

Идентификация синтезированных соединений проводилась методами ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (тип ионизации – электроспрей) и с помощью элементного анализа.

2.2.4 Гидрирование двойной связи 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Нами были проведены реакции гидрирования (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106a,б** с помощью гидразин-гидрата на никеле Ренея (NiRa) в водном растворе (схема 2.17). Реакции проводили при комнатной температуре в течение полутора часов. Для выделения продуктов реакционную смесь отфильтровывали от катализатора и подкисляли соляной кислотой. В результате проведения реакций оказалось, что 1,3,4-оксадиазольный цикл устойчив в условиях гидрирования. Целевые 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановые кислоты **115a,б** были получены с выходами 72 и 80 % соответственно.

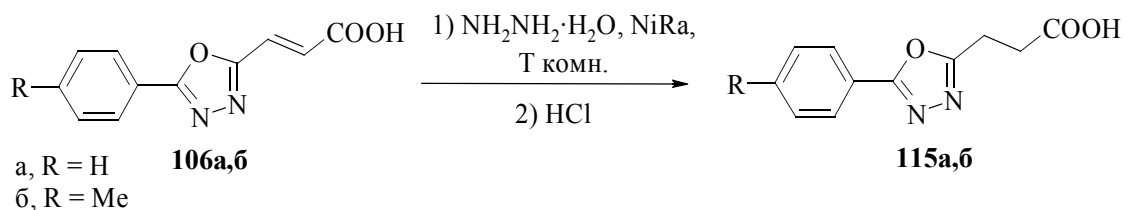


Схема 2.17

Известен другой метод синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановых кислот, основанный на внутримолекулярной дегидратации соответствующих 4-(2-арилгидразино)-4-оксобутановых кислот и их метиловых эфиров (см. схема 1.30 стр. 31 и схема 1.31 стр. 32). Однако, как отмечается авторами работы [47], при использовании в качестве субстратов подобных соединений карбоксильная группа может быть вовлечена в процесс образования цикла, что приводит к образованию побочных соединений, в частности

имидов. Предлагаемый нами подход к синтезу 4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-бутановых кислот не имеет такого недостатка.

2.2.5 Синтез *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с применением хлорокиси фосфора

N'-Ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оноы, представляющие собой *N*-замещённые производные *изо*-малеинимидов, были обнаружены нами при попытках повысить выход (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот за счёт снижения температуры до 0 – 10 °С реакции внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот с использованием хлорокиси фосфора.

Методика синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** очень близка к методике получения 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106**. Реакцию внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105** также проводили в ДМФА, с использованием хлорокиси фосфора (соотношение субстрат : POCl₃ = 1 : 1.2, моль), однако температуру выдерживали в районе 0 – 10 °С (схема 2.18). Превращение протекало в течение 20 – 60 минут. Выделение осуществляли путём смешивания реакционной смеси с водой и льдом. Информация о выходах *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116а – д** представлена в таблице 2.7.

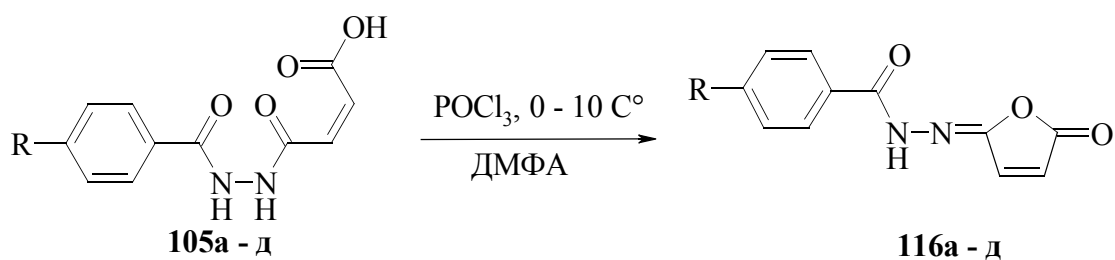


Схема 2.18

Условия синтеза различных *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов отличались лишь длительностью проведения реакции. Для хлорзамещённого субстрата **105в** потребовалось немного большее время проведения реакции до полной конверсии исходной кислоты – 60 минут. С другой стороны синтез

N'-бензоил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **116a** осуществляли в течение 20 минут при строгом соблюдении температурного режима, то есть температура реакционной смеси не должна была превышать 10 °С. В данном случае увеличение температуры или длительности реакции приводило к образованию больших количеств (Z)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107a**. Синтез продуктов **116б,в** и **116д** проводили в течение 30 минут.

Таблица 2.7 – Выходы *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** (0 – 10 °С, 30 мин., ДМФА, соотношение субстрат : POCl₃ = 1 : 1.2, моль)

Соединение	R	Выход, %
116a	H	58
116б	Me	81
116в	OMe	82
116г	Cl	76
116д	NO ₂	90

Необходимо отметить, что *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны **116** и (Z)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **107** сильно различались по свойствам. По этой причине за ходом превращения было удобно следить с помощью жидкостной и тонкослойной хроматографии. Подтверждение структуры продуктов **116** проводилась методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Было обнаружено, что спектры *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов сильно отличаются от спектров кислот **107**. На рисунках 2.5 и 2.6 представлены фрагменты ЯМР ¹H спектров *N'*-(*n*-метоксибензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **116в** и (Z)-3-(5-(*n*-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107в**.

Сигналы протонов у двойной связи в ЯМР ¹H спектрах представленных соединений имели сильные различия. Так у *N'*-(*n*-метоксибензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она сигналы этих протонов располагались при 6.90 и 7.93 м.д. и имели вид дублетов с *J* = 5,6 Гц. В случае (Z)-3-(5-(*n*-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты сигналы данных протонов были располо-

жены при 6.64 и 6.87 м.д. и имели вид дублетов с $J = 12,5$ Гц. Кроме того в спектре соединения **116в** имелся синглетный сигнал протона при атоме азота амидной группы (11.51 м.д.).

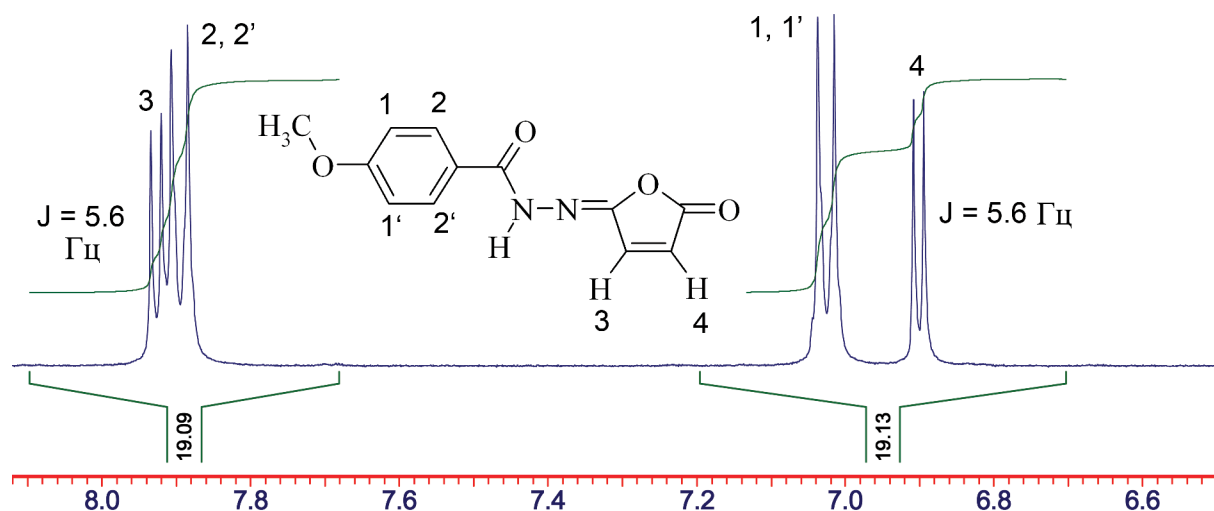


Рисунок 2.5 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра

N'-(*n*-метоксибензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **116в**

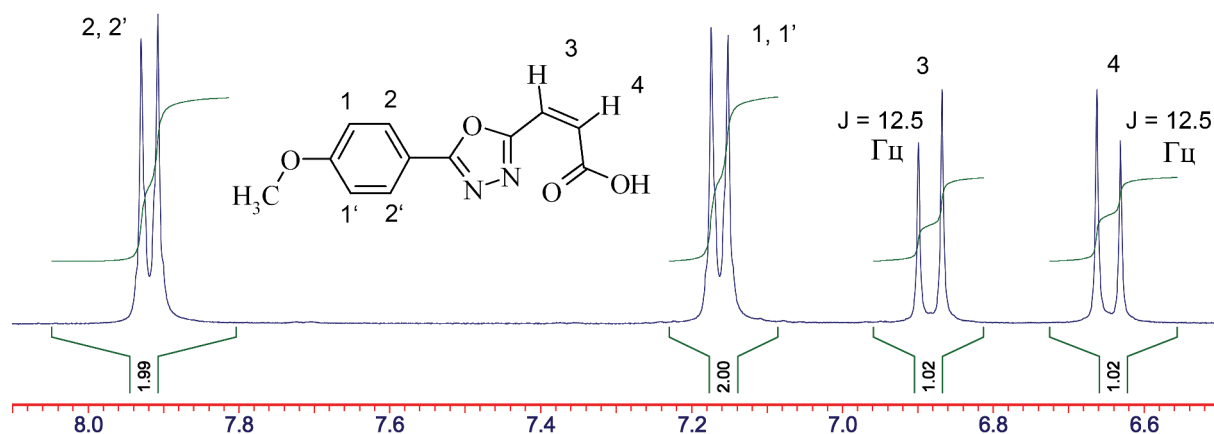


Рисунок 2.6 – Фрагмент ЯМР ^1H спектра (*Z*)-3-(5-(*n*-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **107в**

В ИК спектрах (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот характерной была интенсивная полоса поглощения в районе 1710 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы в карбоновых кислотах. Для *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** была характерна другая интенсивная полоса при 1790 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы в лактонах [119]. Методы ЯМР ^1H и ИК спектроскопии позволили однозначно различать продукты внутримолекулярной

дегидратации (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105**.

Таким образом, подбор условий циклизации (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот с использованием хлорокиси фосфора позволил получать, как 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, так и *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны.

2.2.6 Синтез *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с применением этилхлорформиата

В процессе разработки методики синтеза *N*-арилмалеинимидов из моноамидов малеиновой кислоты для большинства субстратов нами было обнаружено протекание конкурентной реакции образования *N*-арил-изо-малеинимидов, которые близки по структуре к *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онам. В связи с этим мы решили опробовать разработанную методику циклизации моноамидов малеиновой кислоты для синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов.

Синтез *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** осуществляли следующим образом: к суспензии (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **105** в ацетоне добавляли ТЭА (соотношение субстрат : ТЭА = 1 : 1.3, моль), суспензия переходила в раствор, затем постепенно добавляли этилхлорформиат (соотношение субстрат : этилхлорформиат = 1 : 1.1, моль) и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут (схема 2.19). Выделение продуктов проводили путём смешивания реакционной смеси с водой. Для очистки от смолистых примесей полученный осадок тщательно промывали на фильтре этиловым спиртом. Информация о выходах *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116a** – д представлена в таблице 2.8.



Схема 2.19

Таблица 2.8 – Выходы *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** ($T_{\text{комн.}}$, 30 мин., ДМФА, соотношение субстрат : EtOCOC1 : ТЭА = 1 : 1.1 : 1.3, моль)

Соединение	R	Выход, %
116a	H	54
116б	Me	71
116в	OMe	70
116г	Cl	67
116д	NO ₂	81

Значительным преимуществом разработанной методики синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** с использованием этилхлорформиата оказалась её универсальность. Все субстраты были получены в одних условиях. Ещё одним достоинством такого метода является то, что реакция не требует охлаждения.

2.2.7 Перегруппировка *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов

При осуществлении реакции внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105** с использованием хлорокиси фосфора в ДМФА было выявлено, что в зависимости от температуры проведения реакции в качестве продуктов могут образовываться (*E*)- **106** и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **107** или *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны. Возможно, при проведении этой реакции *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны были кинетически контролируемые продуктами и образовывались первыми, а далее происходила их изо-

меризация в соответствующие 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты. Кроме того, из литературы известен пример перегруппировки *N'*-ацетил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она в (*E*)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловую кислоту при кипячении в уксусной кислоте.

Нами была проведена серия экспериментов, в которых *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны **106** нагревали в толуоле или уксусной кислоте. Было обнаружено, что кипячение указанных соединений толуоле в течение 90 минут приводило к их перегруппировке в соответствующие (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **107**, а кипячение в уксусной кислоте в течение 3 – 4 часов давало (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **106**. Меньшее время кипячения в уксусной кислоте приводило к выделению смеси изомеров **106** и **107** (схема 2.20). Информация о выходах изомеров представлена в таблице 2.9.

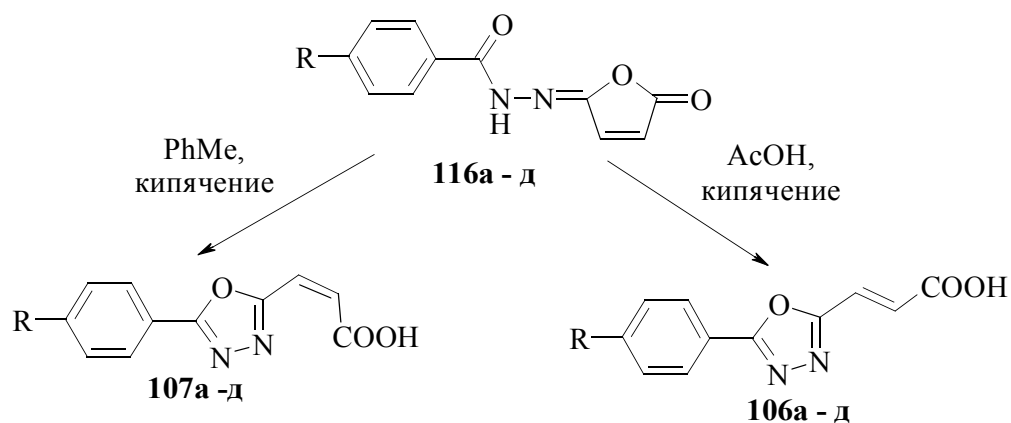


Схема 2.20

Проведение перегруппировки в толуоле оказалось весьма удобным, поскольку исходные *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны растворялись в нём лучше, чем конечные (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты. По этой причине было легко следить за ходом реакции по выпадению осадка из реакционной смеси. Кроме того продукты получались чистыми и не требовали дополнительной очистки.

Перегруппировка *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов в уксусной кислоте сначала приводила к образованию (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, которые в дальнейшем при кипячении реакционной

смеси трансформировались в (*E*)-изомеры. По-видимому, переход 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот из (*Z*)- в (*E*)-форму обусловлен протонированием двойной связи при использовании уксусной кислоты. В данном случае продукты выделяли путём смешивания реакционной смеси с водой. Для очистки проводили переосаждение из раствора карбоната натрия.

Таблица 2.9 – Выходы продуктов перегруппировки *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** в толуоле (90 мин., кипячение) или уксусной кислоте (4 ч., кипячение)

Субстрат	R	Выход, %	
		(<i>Z</i>)-изомеры 107 (толуол)	(<i>E</i>)-изомеры 106 (уксусная кислота)
116а	H	64	55
116б	Me	73	67
116в	OMe	75	59
116г	Cl	82	65
116д	NO ₂	76	64

Данный метод позволил получать (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **107** с хорошим выходом, что не удавалось путём прямой реакции внутримолекулярной дегидратации (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105**. Кроме того, данный подход позволил получить нитро- и хлорзамещённую (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловые кислоты **106в** и **106д**.

2.2.8 Взаимодействие *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с ароматическими аминами

Известно, что *изо*-малеинимиды являются слабыми ацилирующими агентами и вступают во взаимодействие с аминами с образованием соответствующих диамидов (см. п. 1.2.1). Поскольку *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны представляют собой *N*-замещённые *изо*-малеинимиды нами были

опробованы их реакции с ароматическими аминами.

Было обнаружено, что ацилирование анилина *N'*-бензоил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оном **116a** протекает при кипячении в изопропиловом спирте в течение двух часов с образованием фениламида (*Z*)-4-(2-бензоилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **117** с выходом 45 % (схема 2.21). Следует отметить, что при использовании указанного растворителя нами не были обнаружены соответствующие продукты его ацилирования, то есть сложные эфиры.

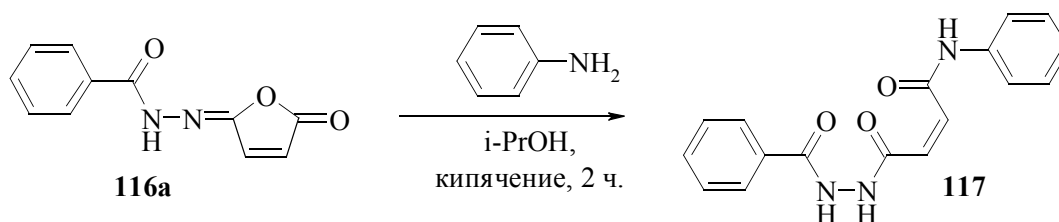


Схема 2.21

Известно применение *изо*-малеинимидов в реакции с *о*-аминотиофенолом для получения производных 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазина. В связи с этим *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оны, были опробованы нами в синтезе производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она с использованием аналога *о*-аминотиофенола – *о*-фенилендиамином. Использовалась методика аналогичная методике синтеза ариламинов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)уксусной кислоты **100a** – д из моноамидов малеиновой кислоты (см. п. 2.1.2).

Было обнаружено, что взаимодействие *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116** с *о*-фенилендиамином при кипячении в изопропиловом спирте в течение двух часов даёт соответствующие производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **118** (схема 2.22). Следует отметить, что конечный продукт выпадал в виде осадка прямо из реакционной смеси, что позволяло следить за ходом реакции и упрощало процесс выделения. Информация о выходах *N'*-[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов **118** представлена в таблице 2.10.

Эксперимент по ацилированию анилина *N'*-бензоил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-оном указывает на то, что реакция *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-

онов **116** с *o*-фенилендиамином протекает через образование промежуточного продукта ацилирования одной из аминогрупп диамина **119**, который легко замыкается при нагревании с образованием 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онового цикла.

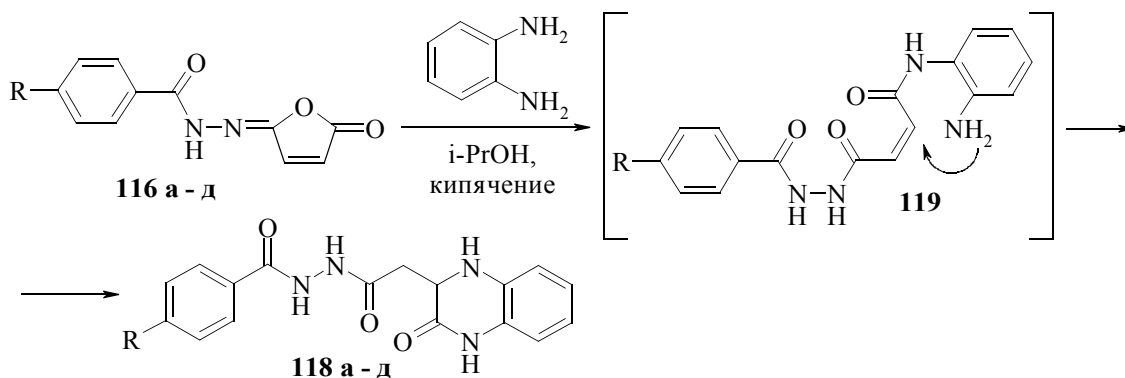


Схема 2.22

Таблица 2.10 – Выходы *N*'-[2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов **118** (i-PrOH, кипячение, 2ч.)

Соединение	R	Выход, %
118a	H	63
118б	Me	57
118в	OMe	61
118г	Cl	64
118д	NO ₂	59

Указанная последовательность ацилирования и присоединения по активированной двойной связи уже использовалась нами при синтезе 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **113** (см. п. 2.2.3).

2.3 Дегидрирование производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она с применением хлоранила

В качестве альтернативного направления дальнейших исследований нами была рассмотрена реакция дегидрирования этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-

оксохиноксалин-3-ил)ацетата **102** и 3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **113a**. Из литературы известна методика дегидрирования близких по химической структуре соединений – ариламинов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты, которая приводит к образованию ариламидов (1,2-дигидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты [64]. Авторы использовали в качестве дегидрирующего агента хлоранил. Нами была опробована методика, предложенная данными исследователями.

Реакцию дегидрирования этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **102** проводили в кипящем толуоле в течение двух часов при мольном соотношении субстрат : хлоранил = 1 : 1.1. Продукт выпадал из реакционной смеси при охлаждении. В результате реакции кроме целевого этил(1,2-дигидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **120a** был выделен изомерный этил(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-илиден)ацетат **120б** (схема 2.23).

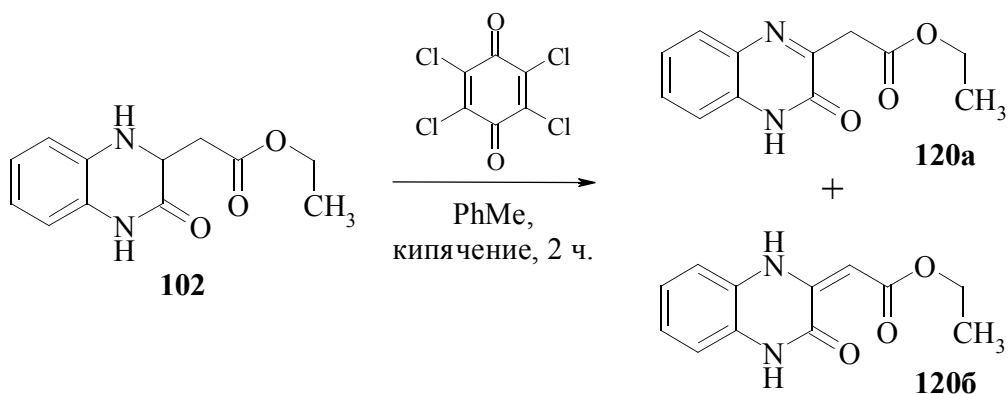


Схема 2.23

Содержание продукта **120a** в смеси изомеров по данным ЯМР ^1H спектрометрии составило 30 %, а продукта **120б** соответственно – 70 %. В литературе имеются примеры получения смесей подобных таутомеров [124]. В результате перекристаллизации полученной смеси в 1-бутаноле был выделен индивидуальный изомер **120б**.

Характерным отличием ЯМР ^1H спектров соединения **120б** было наличие сигнала протона винильной группы в области 5.50 м.д. в виде синглета, а также двух синглетов протонов *NH*-групп при 11.05 и 11.70 м.д. Для соединения **120a** характерен был один синглетный сигнал протона амидной группы

при 12.40 м.д. и синглет двух протонов метиленовой группы при 3.80 м.д.

Иные результаты были получены при дегидрировании 3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **113a** с использованием хлоранила в тех же условиях. Из реакционной смеси был выделен один продукт – 3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]хиноксалин-2(1*H*)-он **121** (схема 2.24). ЯМР ^1H спектр этого соединения имел синглеты соответствующие протону амидной группы при 10.77 м.д. и двум протонам метиленовой группы при 3.78 м.д.

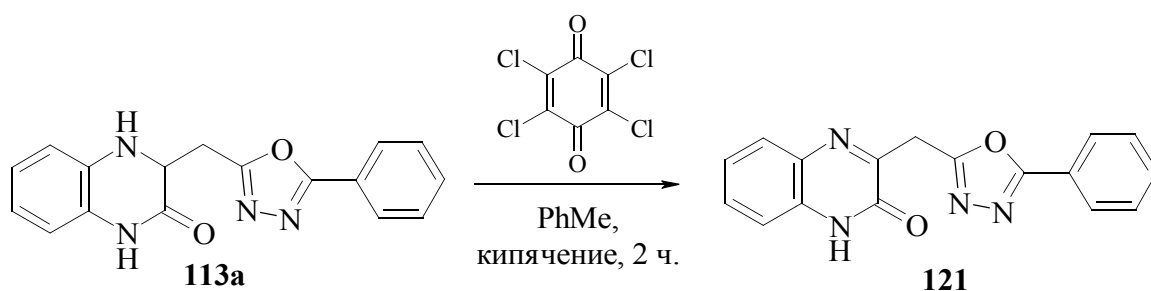


Схема 2.24

Как видно из представленных примеров, характер заместителя в третьем положении 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она значительно повлиял на изомерный состав продуктов дегидрирования. Наличие заместителя, содержащего этоксикарбонильную группу, способствовало образованию винильной формы продукта (**1206**). В противоположность этому заместитель, содержащий 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, способствовал образованию метиленовой формы продукта (**121**).

2.4 Возможные направления практического применения соединений

2.4.1 Флуоресцентные свойства 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и их производных

Известно, что ароматические производные 1,3,4-оксадиазола находят широкое применение при создании фоточувствительных материалов, флуоресцентных адгезированных слоёв, полупроводниковых полимеров, электропроводящих слоёв органических светодиодов, а также в активных средах

жидкостных лазеров (см. п. 1.3.1). Наличие флуоресцентных свойств у органических соединений определяется их химической структурой и зависит от возможности внутримолекулярного переноса заряда. В настоящей работе нами был синтезирован ряд 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и их производных, которые имеют в своей структуре систему сопряжённых π -электронов, способствующую эффективному внутримолекулярному переносу заряда, и потенциально могут проявлять флуоресценцию.

Наличие флуоресцентных свойств у синтезированных 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот и их производных было обнаружено по фиолетовому свечению растворов этих веществ в ДМФА, помещённых под ультрафиолетовую лампу с $\lambda = 365$ нм, то есть имело место Стоксовское смещение. Для определения характеристик флуоресценции были выбраны два соединения – (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **1066** и нитрил (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **112a** (рисунок 2.7).

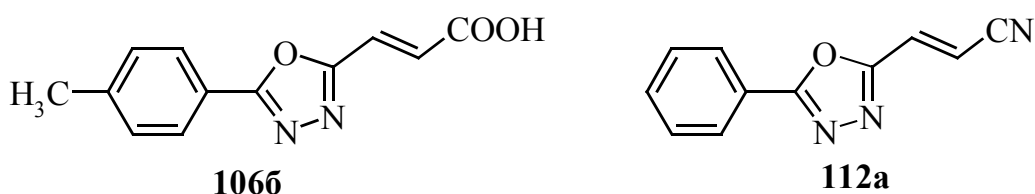


Рисунок 2.7 – Потенциальные люминофоры

Для оценки интенсивности флуоресценции выбранных соединений использовались методика описанная в работе [125]. Методика основана на записи спектров отражения поверхности веществ на двух спектрофотометрах с различным размещением монохроматора [126]. Образцы соединений представляли собой запрессованные «таблетки» с ровной поверхностью.

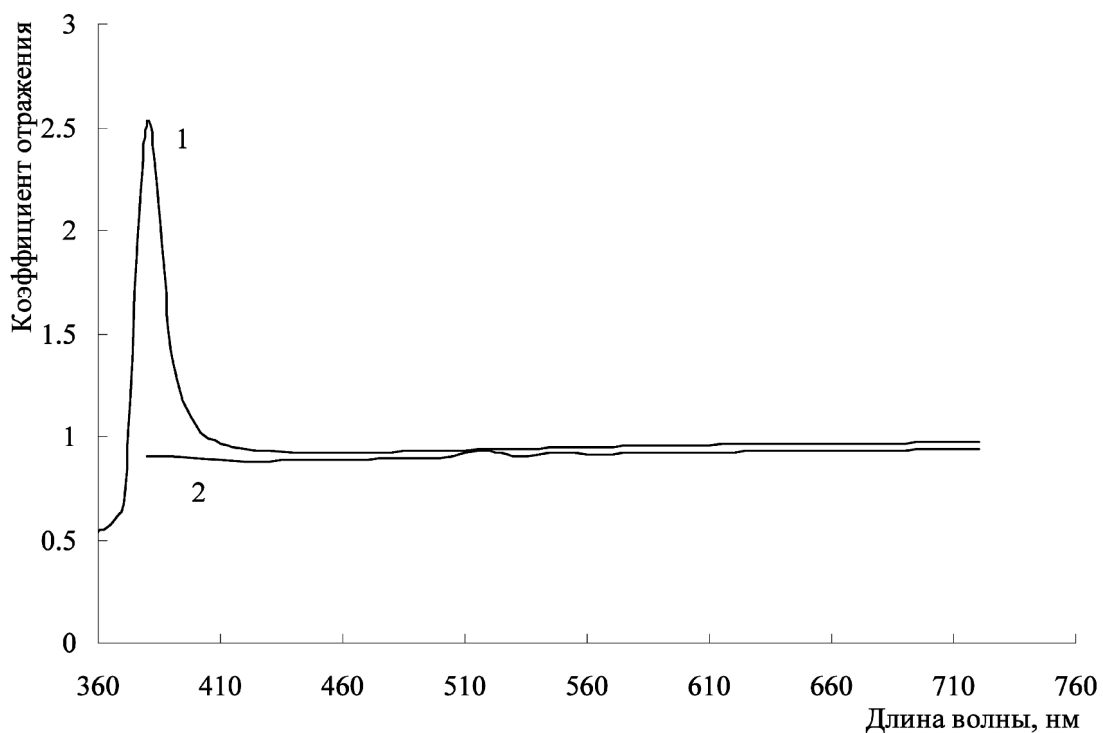
В первом случае использовался спектрофотометр Specord-M40, в котором монохроматор расположен в световом потоке, освещающем образец. С помощью данного прибора был определён коэффициент отражения поверхности образца для разных длин волн света, падающего на образец. Во втором

случае для определения коэффициента отражения использовался спектрофотометр «Пульсар», в котором монохроматор расположен в световом потоке, выходящем из интегрирующей сферы. В данном случае образец освещается белым светом, а регистрация интенсивности отражённого света происходила на различных длинах волн.

В результате использования двух систем регистрации для каждого из исследуемых веществ были получены два спектра, показывающие зависимость коэффициента отражения от длины волны падающего на образец или отражённого света (рисунки 2.8 и 2.9). В области ближнего ультрафиолета коэффициент отражения испытуемых образцов, определённый на приборе «Spesord M40», сильно возрастал относительно эталона – до 2.5 для соединения **112a** и до 1.8 для **106b**. Это свидетельствовало о наличии флуоресценции у образцов, причём максимальная флуоресценция наблюдалась при облучении образцов светом с длиной волны 380 нм.

Спектры отражения образцов, полученные на приборе «Пульсар», позволили определить значения длин волн флуоресцентного излучения образцов, а также определить области максимального поглощения света. Так для обоих образцов резкое увеличение коэффициента отражения наблюдалось при 520 нм. Скорее всего наблюдаемое увеличение коэффициента отражения в данной области вызвано суммированием отраженного света и флуоресценции образцов. Максимальное поглощение света для соединения **106b** происходило в области 410 нм. В случае вещества **112a** поглощение, по-видимому, не попало в область сканирования.

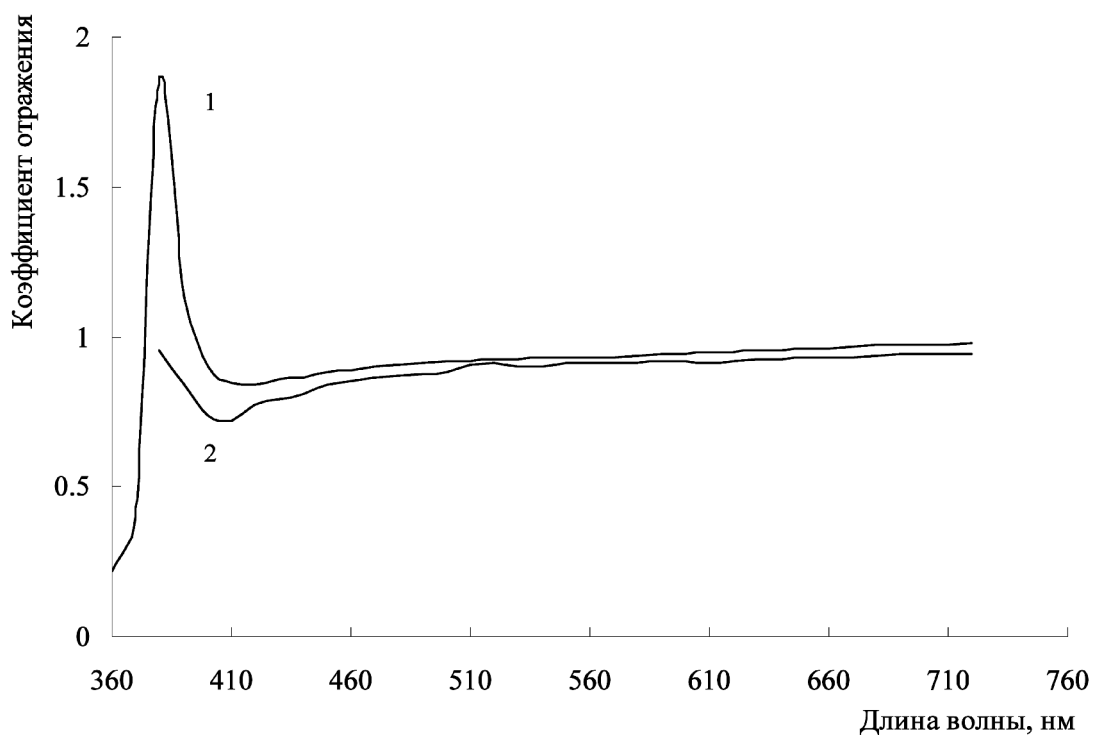
Полученные результаты свидетельствуют о том, что (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106b** и нитрил (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **112a** проявляют флуоресцентные свойства при облучении светом в области ближнего ультрафиолета и потенциально могут использоваться в качестве оптических отбеливателей для белых пигментов, например для диоксида титана.



1 – Спектрофотометр «Spesord M40»; 2 – Спектрофотометр «Пульсар»

Рисунок 2.8 – Спектры отражения образца нитрила

(*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **112a**



1 – Спектрофотометр «Spesord M40»; 2 – Спектрофотометр «Пульсар»

Рисунок 2.9 – Спектры отражения образца

(*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106b**

2.4.2 Ингибирование термоокислительной полимеризации полибутадиена

Производные 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она имеют в своей структуре вторичную аминогруппу и потенциально могут использоваться в качестве антиоксидантов аминного типа для карбоцепных полимеров. Такие вещества обрывают цепь реакций окисления полимера за счёт нейтрализации образующихся свободных радикалов. Ранее нами уже изучались антиоксидантные свойства синтезированных соединений. Антиоксидантная активность была выявлена у замещенных гидразидов бензойной и 4-бифенилкарбоновой кислот [127].

Помимо прямого назначения, антиоксиданты этого типа находят применение для предотвращения нежелательной реакции термоокислительной полимеризации, которая протекает при модификации олигомерного полибутадиена малеиновым ангидридом в процессе производства адгезионных присадок для дорожных битумов [128] или при получении компонентов связующего состава для заводов абразивного инструмента. Термоокислительная полимеризация полибутадиена приводит к значительному увеличению вязкости конечного продукта, что делает затруднительным его последующее смешение с битумом или другими вязкими субстанциями. Следует отметить, что применение присадок значительно повышает сцепление битума с минеральными наполнителями, использующимися при изготовлении верхнего слоя дорожного покрытия, что увеличивает срок эксплуатации дорожного полотна в несколько раз.

В качестве ингибитора полимеризации олигомерного полибутадиена в лаборатории предприятия производителя адгезионных присадок для дорожных битумов (ООО «Предприятие Дорос») был испытан этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат **103**. Для сравнения использовался антиоксидант Диафен ФП, применяемый на предприятии. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата в качестве ингибитора термоокислительной поли-

меризации олигомерного полибутадиена в процессе его маллеинизации. Это соединение обеспечивает достижение требуемых показателей качества продукта и может быть использована взамен Диафена ФП. Протокол испытаний приведён в приложении А.

Автор работы выражает благодарность сотрудникам кафедры «Химическая технология органических покрытий» ЯГТУ Индейкину Е.А. и Курбатову В.Г. за помощь в исследовании флуоресцентных свойств соединений, а также ООО «Дорос» за проведение испытаний этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата в качестве ингибитора термоокислительной полимеризации олигомерного полибутадиена.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Исходные соединения

Коммерчески доступные реактивы марки «ч» или «хч» отечественного производства: *o*-фенилендиамин, ароматические амины с одной аминогруппой, малеиновый ангидрид, триэтиламин, хлорокись фосфора, этиловые и метиловые эфиры ароматических карбоновых кислот, хлоранил, гидразин-гидрат. Этилхлорформиат, *N,N'*-карбонилдиимидазол приобретались по каталогу «Sigma-Aldrich».

По известным методикам осуществляли синтез гидразидов бензойных кислот [129] и моноэтилового эфира малеиновой кислоты [130]. Растворители перед использованием осушали и перегоняли по известным методикам [131]. Катализатор никель Ренея получали в соответствии с методикой [132].

3.2 Применяемые методы анализа

Спектроскопия ЯМР. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборах «Bruker MSL-300» и «Bruker DRX-500» с рабочими частотами 300 и 500 МГц соответственно. Спектры ЯМР ^{13}C записывали на приборе «Bruker AM-300» с рабочей частотой 75 МГц. Спектры записывали для растворов анализируемых соединений в DMSO-d_6 .

Хромато-масс-спектрометрия. Масс-спектры записывали на приборе GC/MS Perkin-Elmer «Clarus 500». Масс спектрометр – квадрупольный, тип ионизации электронный удар (электронная ионизация), энергия ионизации 70 эВ, температура источника ионизации 180 °С, частота сканирования – 5 с⁻¹, диапазон масс – 30-500 Да. Настройка масс спектрометра проводилась по перфтортрибутиламину. Колонка газового хроматографа – капиллярная Elite 5MS, длина 30 м, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм.

Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе MicrOTOF-II (Bruker Daltonics), метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации 180 °С. Элюент ацетонитрил.

ИК спектроскопия. ИК спектры записывались на приборе ИК-Фурье «Spectrum RX1» на пластинах KBr или NaCl в вазелиновом масле.

Жидкостная хроматография. Чистоту синтезированных соединений определяли методом жидкостной хроматографии растворов в ацетонитриле на приборе Perkin Elmer «Series LS-200». Колонка C-18 (l 15 см, d 2 мм) с УФ-детектором ($\lambda_{\max} = 210$ нм). В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и воды в объемном соотношении 80 : 20.

Тонкослойная хроматография осуществлялась на пластинках «Sulifol 201S», элюент петролейный эфир : толуол : ацетон : уксусная кислота 100 : 60 : 100 : 2 (об.).

Неводное потенциометрическое титрование кислот проводили с помощью иономера И-160МИ. Навеску образца, взвешенную с точностью до 0,0002 г, растворяли в смеси изопропанол – ацетон (1:1 об.). В качестве титранта использовали 0,1 М раствор КОН в этаноле.

Температуру плавления соединений определяли на приборе NAGEMA PHMK-05 и Electrothermal IA 9300 Series.

3.3 Методики синтеза соединений

3.3.1 Общая методика синтеза моноамидов малеиновой кислоты

Методика синтеза *N*-арилмалеинамидов **92**. К раствору 20 г (0,204 моль) малеинового ангидрида в 50 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании и охлаждении на водяной бане постепенно добавляли раствор 0,21 моль соответствующего первичного ароматического амина в 60 мл ледяной уксусной кислоты. В процессе прибавления из реакционной смеси выпадал продукт в виде осадка. После окончания прибавления смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 20 минут, затем осадок отфильтровывали, промывали ледяной уксусной кислотой и небольшим количеством этилового спирта на фильтре.

N-Фенилмалеинамид **92а**. Выход 92 %. Т. пл. 183-186 °С. ИКС, см^{-1} : 3271 (NH), 2676 (OH), 1696 (C=O), 1632 (I амид C=O), 1579 (Ar), 1539 (II амид C=O), 899 (OH), 757 (моно-замещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 6.24 (1H, д, $J = 12.1$), 6.46 (1H, д, $J = 12.1$), 7.09 (1H, т, $J = 7.5$), 7.31 (2H, т, $J = 7.9$), 7.62 (2H, д, $J = 7.8$), 10.45 (1H, с), 13.32 (1H, с).

N-(3,4-Диметилфенил)малеинамид **92б**. Выход 90 %. Т. пл. 165-167 °С. ИК, $\text{v}/\text{см}^{-1}$: 3276 (NH), 2679 (OH), 1701 (C=O), 1633 (I амид C=O), 1580 (Ar), 1547 (II амид C=O), 900 (OH).

N-(4-Метилфенил)малеинамид **92в**. Выход 91 %. Т. пл. 194-196 °С. ИКС, см^{-1} : 3283 (NH), 2675 (OH), 1698 (C=O), 1633 (I амид C=O), 1580, 1503 (Ar), 1535 (II амид C=O), 899 (OH), 813 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.30 (3H, с), 6.25 (1H, д, $J = 12.1$), 6.47 (1H, д, $J = 12.2$), 7.11 (2H, д, $J = 8.1$), 7.50 (2H, д, $J = 8.4$), 10.46 (1H, с), 13.55 (1H, с).

N-(4-Метоксифенил)малеинамид **92г**. Выход 94 %. Т. пл. 186-188 °С. ИКС, см^{-1} : 3257 (NH), 2681 (OH), 1698 (C=O), 1619 (I амид C=O), 1537 (II амид C=O), 1508 (Ar), 1279, 1245 (C–O), 903 (OH), 834 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 3.75 (3H, с), 6.25 (1H, д, $J = 12.5$), 6.48 (1H, д, $J = 12.1$), 6.88 (2H, д, $J = 8.8$), 7.54 (2H, д, $J = 8.8$), 10.51 (1H, с), 13.75 (1H, с).

N-(4-Бромфенил)малеинамид **92д**. Выход 80 %. Т. пл. 194-196 °С. ИКС, см^{-1} : 3270 (NH), 2683 (OH), 1708 (C=O), 1629 (I амид C=O), 1536 (II амид C=O), 1503 (Ar), 901 (OH), 820 (1,4-дизамещение Ar).

N-(4-Хлорфенил)малеинамид **92е**. Выход 91 %. Т. пл. 158-161 °С. ИКС, см^{-1} : 3274 (NH), 2678 (OH), 1698 (C=O), 1628 (I амид C=O), 1577 (Ar), 1540 (II амид C=O), 900 (OH), 834 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 6.24 (1H, д, $J = 12.5$), 6.44 (1H, д, $J = 12.1$), 7.30 (2H, д, $J = 8.8$), 7.63 (2H, д, $J = 8.8$), 10.49 (1H, с), 13.08 (1H, с).

N-(2,4-Дихлорфенил)малеинамид **92ж**. Выход 87 %. Т. пл. 212-215 °С. ИКС, см^{-1} : 3261 (NH), 2680 (OH), 1705 (C=O), 1627 (I амид C=O), 1570 (Ar), 1529 (II амид C=O), 895 (OH).

N-(4-Метоксикарбонилфенил)малеинамид **92з**. Выход 94 %. Т. пл. 203-204 °С. ИКС, см⁻¹: 3287 (NH), 2676 (OH), 1717, 1702 (C=O), 1637 (I амид C=O), 1577 (Ar), 1535 (II амид C=O), 1282 (C–O), 895 (OH), 770 (1,4-дизамещение Ar).

N-(4-Нитрофенил)малеинамид **92и**. Выход 93 %. Т. пл. 192-194 °С. ИКС, см⁻¹: 3286 (NH), 2675 (OH), 1706 (C=O), 1632 (I амид C=O), 1561 (Ar), 1541 (II амид C=O), 898 (OH), 750 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.29 (1H, д, *J* = 12.1), 6.48 (1H, д, *J* = 12.1), 7.87 (2H, д, *J* = 8.8), 8.20 (2H, д, *J* = 8.8), 10.82 (1H, с), 12.81 (1H, с).

N-(3,5-Диметилфенил)малеинамид **92к**. Выход 85 %. Т. пл. 188-189 °С. ИКС, см⁻¹: 3312 (NH), 2725 (OH), 1705 (C=O), 1630 (I амид C=O), 1567 (Ar), 1525 (II амид C=O), 894 (OH). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.24 (6H, с), 6.30 (1H, д, *J* = 12.1), 6.45 (1H, д, *J* = 12.1), 6.74 (1H, с), 7.25 (2H, с), 10.26 (1H, с), 13.16 (1H, с).

N-(3-Метилфенил)малеинамид **92л**. Выход 87 %. Т. пл. 171-174 °С. ИКС, см⁻¹: 3287 (NH), 2678 (OH), 1706 (C=O), 1628 (I амид C=O), 1562 (Ar), 1545 (II амид C=O), 898 (OH), 791 (1,3-дизамещение Ar).

N-(2-Метилфенил)малеинамид **92м**. Выход 60 %. Т. пл. 123-125 °С. ИКС, см⁻¹: 3326 (NH), 2721 (OH), 1713 (C=O), 1630 (I амид C=O), 1580 (Ar), 1546 (II амид C=O), 896 (OH), 762 (1,2-дизамещение Ar).

3.3.2 Методика синтеза *N*-арилмалеинимидов

Методика синтеза *N*-арилмалеинимидов **93а,в,д,е**. К суспензии 0,0185 моль соответствующего *N*-арилмалеинамида **92** в 15 мл ацетона добавляли 3,34 мл (0,024 моль) триэтиламина, при этом суспензия полностью переходила в раствор. При интенсивном перемешивании постепенно добавляли 1,94 мл (0,0204 моль) этилхлорформиата, затем реакционную смесь кипятили в течение трёх часов (для субстратов **92д,е** один час). Далее охлаждённую реакционную смесь разбавляли 80 – 100 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой на фильтре. Для очистки прово-

дили перекристаллизацию из изопропилового спирта.

Для синтеза *N*-арилмалеинимидов **93ж** – и использовалась методика аналогичная методике получения *N*-арилмалеинимидов **93а,в,д,е**, но вместо кипячения реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 30 минут.

N-Фенилмалеинимид **93а**. Выход 68 %. Т. пл. 89-91 °С. ИКС, см⁻¹: 1773, 1710 (C=O), 1508 (Ar), 697 (моно-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.12 (2H, с), 7.31 (2H, д, *J* = 7.7), 7.39 (1H, т, *J* = 7.6), 7.48 (2H, т, *J* = 8.1). МС (m/z; *I*_{отн.}, %): 173 (M⁺, 100), 145 (7), 129 (33), 117 (23), 103 (27), 91 (21), 77 (13), 64 (21), 54 (35).

N-*n*-Толилмалеинимид **93в**. Выход 79 %. Т. пл. 150-152 °С. ИКС, см⁻¹: 1772, 1708 (C=O), 1518 (Ar), 835 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.38 (3H, с), 7.09 (2H, с), 7.17 (2H, д, *J* = 8.2), 7.27 (2H, д, *J* = 8.2). МС (m/z; *I*_{отн.}, %): 187 (M⁺, 100), 172 (6), 158 (12), 143 (14), 130 (33), 117 (30), 104 (14), 91 (13), 77 (18), 65 (8), 54 (26).

N-4-Бромфенилмалеинимид **93д**. Выход 74 %. Т. пл. 126-128 °С. ИКС, см⁻¹: 1775, 1711 (C=O), 1591 (Ar), 826 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.19 (2H, с), 7.32 (2H, д, *J* = 8.6), 7.69 (2H, д, *J* = 8.6). МС (m/z; *I*_{отн.}, %): 253 (M⁺, 99), 251 (M⁺, 100), 209 (15), 207 (15), 183 (18), 181 (18), 172 (18), 144 (10), 116 (36), 90 (29), 82 (17), 63 (27), 54 (60).

N-4-Хлорфенилмалеинимид **93е**. Выход 75 %. Т. пл. 115-117 °С. ИКС, см⁻¹: 1774, 1712 (C=O), 1583 (Ar), 836 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.14 (2H, с), 7.36 (2H, д, *J* = 8.8), 7.51 (2H, д, *J* = 8.8). МС (m/z; *I*_{отн.}, %): 208 (M⁺, 33), 206 (M⁺, 100), 178 (6), 171 (11), 164 (8), 162 (24), 150 (17), 138 (11), 136 (32), 124 (15), 89 (22), 62 (21), 53 (46).

N-3,4-Дихлорфенилмалеинимид **93ж**. Выход 69 %. Т. пл. 162-163 °С. ИКС, см⁻¹: 1776, 1714 (C=O), 1594 (Ar), 834 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.22 (2H, с), 7.40 (1H, дд, *J* = 8.8, *J* = 2.2), 7.69 (1H, д, *J* = 2.4), 7.78 (1H, д, *J* = 8.6). МС (m/z; *I*_{отн.}, %): 245 (M⁺, 11), 243 (M⁺, 66), 241 (M⁺, 100),

201 (2), 199 (13), 197 (19), 187 (14), 175 (3), 173 (16), 171 (23), 150 (12), 124 (23), 88 (11), 82 (9), 54 (56).

N-4-Метоксикарбонилфенилмалеинимид **93з**. Выход 69 %. Т. пл. 151-153 °С. ИКС, см⁻¹: 1769, 1711 (C=O), 1602 (Ar), 1278, 1142, 1056 (C–O), 832 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 3.87 (3H, с), 7.23 (2H, с), 7.54 (2H, д, *J* = 8.8), 8.07 (2H, д, *J* = 8.8). МС (*m/z*; *I*_{отн.}, %): 231 (*M*⁺, 48), 200 (100), 172 (23), 144 (7), 116 (10), 90 (13), 82 (7), 63 (8), 54 (12).

N-4-Нитрофенилмалеинимид **93и**. Выход 86 %. Т. пл. 148-151 °С. ИКС, см⁻¹: 1780, 1707 (C=O), 1600 (Ar), 1505, 1347 (NO₂), 827 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.26 (2H, с), 7.69 (2H, д, *J* = 8.8), 8.36 (2H, д, *J* = 8.8). МС (*m/z*; *I*_{отн.}, %): 218 (*M*⁺, 100), 188 (44), 172 (14), 160 (15), 144 (14), 116 (31), 90 (16), 89 (17), 82 (26), 63 (19), 54 (44).

3.3.3 Методика синтеза *N*-арил-изо-малеинимидов

Методика синтеза *N*-арил-изо-малеинимидов **98б,г,к** аналогична методике получения *N*-арилмалеинимидов **93а,в,д,е** (см. п. 3.3.2), но вместо кипячения реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 30 минут (60 минут для **98к**). Подобным способом получали *N*-фенил-изо-малеинимид **98а**, однако смесь выдерживали в течение пяти минут при комнатной температуре и выливали в разбавленный раствор карбоната натрия для предотвращения выпадения исходного *N*-фенилмалеинамида **92а**.

N-Фенил-изо-малеинимид **98а**. Выход 4 %. Т. пл. 66-68 °С. ИКС, см⁻¹: 1782, (C=O), 1670 (C=N), 1594 (Ar), 1072 (C–O), 688 (моно-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.08 (1H, д, *J* = 5.6), 7.20-7.32 (3H, м), 7.41 (2H, т, *J* = 8.1), 7.76 (1H, д, *J* = 5.6). МС (*m/z*; *I*_{отн.}, %): 173 (*M*⁺, 100), 145 (9), 129 (47), 117 (22), 103 (35), 91 (20), 77 (18), 64 (19), 54 (34).

N-3,4-диметилфенил-изо-малеинимид **98б**. Выход 57 %. Т. пл. 104-106 С. ИКС, см⁻¹: 1790, (C=O), 1669 (C=N), 1599 (Ar), 1086 (C–O). ЯМР ¹H (δ,

м.д.; J , Гц): 2.22 (3H, с), 2.24 (3H, с), 7.06 (1H, д, $J = 8.1$), 7.09 (1H, д, $J = 5.9$), 7.11 (1H, с, $J = 9.0$), 7.18 (1H, д, $J = 8.0$), 7.78 (1H, д, $J = 5.7$). МС (m/z ; $I_{\text{отн.}}$, %): 201 (M^+ , 100), 186 (34), 172 (11), 158 (26), 144 (13), 131 (23), 116 (19), 104 (15), 91 (12), 77 (20), 54 (17).

N-4-Метоксифенил-изо-малеинимид **98г**. Выход 74 %. Т. пл. 72-73 °С. ИКС, см^{-1} : 1795, (C=O), 1662 (C=N), 1508 (Ar), 1247, 1035 (C–O), 826 (1,4-ди-замещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 3.79 (3H, с), 7.00 (2H, д, $J = 9.0$), 7.14 (1H, д, $J = 5.7$), 7.40 (2H, д, $J = 9.0$), 7.76 (1H, д, $J = 5.7$). МС (m/z ; $I_{\text{отн.}}$, %): 203 (M^+ , 100), 188 (52), 160 (34), 134 (15), 133 (21), 132 (14), 106 (14), 90 (7), 78 (13), 63 (8), 54 (14).

N-3,5-Диметилфенил-изо-малеинимид **98к**. Выход 40 %. Т. пл. 56-59 °С. ИКС, см^{-1} : 1789, (C=O), 1665 (C=N), 1600 (Ar), 1076 (C–O). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.28 (6H, с), 6.87 (2H, с), 6.89 (1H, с), 7.11 (1H, д, $J = 5.7$), 7.79 (1H, д, $J = 5.7$). МС (m/z ; $I_{\text{отн.}}$, %): 201 (M^+ , 100), 186 (16), 173 (16), 158 (13), 144 (12), 131 (23), 121 (23), 116 (17), 104 (12), 91 (11), 77 (19), 54 (16).

3.3.4 Получение ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты

Методика синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100а – г** из *N*-арилмалеинимидов **93**. Растворяли при нагревании на водяной бане 1,27 г (0,0117 моль) *o*-фенилендиамин в 50 мл воды и при перемешивании добавляли горячий раствор 0,0106 моль соответствующего *N*-арилмалеинимида **93** в 25 мл этилового спирта. Реакционную массу кипятили два часа и охлаждали. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этиловым спиртом на фильтре.

Методика синтеза ариламидов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)-уксусной кислоты **100а – д** из *N*-арилмалеинамидов **92**. Растворяли при небольшом нагревании 0,024 моль соответствующего *N*-арилмалеинамида **92** в смеси 30 мл изопропилового спирта и 2 мл ДМФА. Затем добавляли 2,8 г

(0,026 моль) *o*-фенилендиамин и кипятили в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали и смешивали с 200 мл холодной воды. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом на фильтре. При необходимости проводили перекристаллизацию из смеси *n*-бутанола и толуола (соотношение 1 : 1 об.).

Фениламид (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100а**. Выход 55 %. Т. пл. 218-221 °С. ИКС, см⁻¹: 3386, 3349, 3275, 3144 (NH), 1669 (C=O), 1645 (I амид C=O), 1604 (Ar), 1551 (II амид C=O), 749, 690 (1,2-дизамещение и монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.59 (1H, дд, *J* = 15.5, *J* = 8.0), 2.90 (1H, дд, *J* = 15.5, *J* = 4.2), 4.24 (м, 1H), 5.93 (1H, с), 6.61 (1H, м), 6.76 (3H, м), 7.08 (1H, т, *J* = 7.9), 7.30 (2H, т, *J* = 7.6), 7.62 (2H, д, *J* = 7.7), 10.20 (1H, с), 10.45 (1H, с).

n-Толиламид (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100б**. Выход 62 %. Т. пл. 240-242 °С. ИКС, см⁻¹: 3385, 3280, 3203, 3066 (NH), 1678 (C=O), 1649 (I амид C=O), 1540 (II амид C=O), 1517 (Ar), 816 (1,4-замещение Ar), 737 (1,2-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.30 (3H, с), 2.60 (1H, дд, *J* = 15.6, *J* = 8.5), 2.89 (1H, дд, *J* = 15.6, *J* = 4.8), 4.20 (1H, м), 5.85 (1H, с), 6.60 (1H, м), 6.74 (3H, м), 7.06 (2H, д, *J* = 8.1), 7.46 (2H, д, *J* = 8.1), 9.85 (1H, с), 10.20 (1H, с).

n-Хлорфениламид (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100в**. Выход 73 %. Т. пл. 225-227 °С. ИКС, см⁻¹: 3386, 3350, 3272, 3069 (NH), 1680 (C=O), 1648 (I амид C=O), 1545 (II амид C=O), 1511 (Ar), 836 (1,4-замещение Ar), 735 (1,2-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.62 (1H, дд, *J* = 15.1, *J* = 7.8), 2.91 (1H, дд, *J* = 15.1, *J* = 4.2), 4.23 (1H, м), 6.01 (1H, с), 6.62 (1H, м), 6.75 (3H, м), 7.35 (2H, д, *J* = 8.2), 7.65 (2H, д, *J* = 8.2), 10.17 (1H, с), 10.33 (1H, с). ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 38.5 (CH₂), 52.4 (CH), 113.6, 114.6, 117.8, 120.5, 122.6, 125.7, 126.4, 128.3, 133.6, 137.83 (Ar), 166.2, 168.4 (C=O).

n-Нитрофениламид (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100г**. Выход 72 %. Т. пл. 227-230 °С. ИКС, см⁻¹: 3389, 3355, 3278, 3070 (NH), 1687 (C=O), 1651 (I амид C=O), 1599 (Ar), 1549 (II амид C=O),

1503, 1346 (NO₂), 854, 735 (1,4- и 1,2-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 2.66 (1H, дд, J = 15.6, J = 8.2), 2.98 (1H, дд, J = 15.6, J = 4.3), 4.3 (1H, м), 6.07 (1H, с), 6.67 (1H, м), 6.82 (3H, м), 7.87 (2H, д, J = 8.5), 8.20 (2H, д, J = 8.5), 10.20 (1H, с), 10.45 (1H, с). ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 39.0 (CH₂), 52.5 (CH), 113.8, 114.8, 118.1, 118.8, 122.8, 124.9, 125.9, 133.9, 142.1, 145.2 (Ar), 166.7, 169.4 (C=O).

n-Метоксифениламид (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты **100д**. Выход 67 %. Т. пл. 209 – 211 °С. ИКС, см⁻¹: 3380, 3328, 3260, 3069 (NH), 1682 (C=O), 1640 (I амид C=O), 1547 (II амид C=O), 1513 (Ar), 1252, 1034 (C-O-C), 830 (1,4-замещение Ar), 737 (1,2-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 2.59 (1H, дд, J = 15.2, J = 7.9), 2.89 (1H, дд, J = 15.3, J = 4.1), 3.75 (3H, с), 4.19 (1H, м), 5.9 (1H, с), 6.58 (1H, м), 6.71 (3H, м), 6.88 (2H, д, J = 8.6), 7.54 (2H, д, J = 8.6), 9.78 (1H, с), 10.22 (1H, с).

3.3.5 Методика синтеза этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата

Синтез этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **103** проводили следующим образом. Растворяли 2 г (0,0185 моль) *o*-фенилендиамина в 5 мл *изо*-пропилового спирта. В качестве растворителя также можно использовать воду 5 мл или этиловый спирт 5 мл. К полученному раствору добавляли 2,93 г (0,0203 моль) моноэтилового эфира малеиновой кислоты **102** и кипятили в течение одного часа. При использовании спиртов в качестве растворителя охлаждённую реакционную смесь смешивали со 100 мл холодной воды. Продукт выпадал в виде смолы, которая кристаллизовалась после промывки водой. При использовании воды в качестве растворителя продукт выпадал при охлаждении из реакционной смеси в виде жидкого органического слоя, расположенного на дне колбы. Верхний слой воды сливали и добавляли порцию холодной воды, после чего смесь перемешивали. Двукратное повторение этой операции позволило получить твёрдый продукт. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и этиловым спиртом на

фильтре. Для очистки проводили перекристаллизацию из этилового спирта. Выход 30 – 34 %. Т. пл. 115-117 °С. ИКС, см^{-1} : 3365, 3200, 3059 (NH), 1712, 1673 (C=O), 1506 (Ar), 1200, 1034 (C–O–C), 742 (1,2 замещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 1,21 (3H, т, $J = 7.5$), 2.60 (1H, дд, $J = 15.6$, $J = 6.9$), 2.75 (1H, дд, $J = 15.6$, $J = 5.3$), 4.05 – 4.15 (3H, м), 5.91 (1H, с), 6.58 (1H, т, $J = 7.2$), 6.7 (3H, м), 10.25 (1H, с). ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 14.0 (CH_3), 36.7 (CH_2), 52.5 (CH), 60.1 (OCH_2), 113.5, 114.8, 118.0, 122.8, 125.8, 133.8 (Ar), 166.4, 170.3 (C=O). МС (m/z ; $I_{\text{отн}}$, %): 234 (M^+ , 42), 160 (94), 147 (100), 131 (17), 119 (48), 92 (13), 65 (15).

3.3.6 Общая методика синтеза (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот

Методика синтеза (Z)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **105**. При интенсивном перемешивании прибавляли раствор 0,1 моль гидразида соответствующей бензойной кислоты **104** в 35 мл ледяной уксусной кислоты к раствору 10,8 г (0,11 моль) малеинового ангидрида в 30 мл ледяной уксусной кислоты. После окончания прибавления из реакционной смеси сразу выпадал осадок. Смесь выдерживали в течение 20 минут, затем осадок отфильтровывали, промывали ледяной уксусной кислотой на фильтре.

(Z)-4-(2-Бензоилгидразино)-4-оксо-2-бутеновая кислота **105a**. Выход 96 %. Т. пл. 177-179 °С. ИКС, см^{-1} : 3210 (NH), 2720 (OH), 1707 (C=O), 1651 (I амид C=O), 1628 (C=C), 1588 (Ar), 1538 (II амид C=O), 920 (OH), 714 (мозамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 6.35 (1H, д, $J = 12.2$), 6.41 (1H, д, $J = 12.3$), 7.48 (2H, т, $J = 7.5$), 7.56 (1H, т, $J = 7.4$), 7.90 (2H, д, $J = 7.5$), 10.65 (1H, с), 10.90 (1H, с), 13.20 (1H, с).

(Z)-4-(2-(4-Метилбензоил)гидразино)-4-оксо-2-бутеновая кислота **105b**. Выход 96 %. Т. пл. 170-173 °С. ИКС, см^{-1} : 3215 (NH), 2725, 2607 (OH), 1707 (C=O), 1662 (I амид C=O), 1624 (C=C), 1545 (II амид C=O), 1597, 1517 (Ar), 921 (OH), 846 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.36 (3H, с), 6.34 (1H, д, $J = 12.0$), 6.43 (1H, д, $J = 12.3$), 7.29 (2H, д, $J = 8.1$), 7.79 (2H, д, $J = 8.1$),

10.53 (1H, с), 10.58 (1H, с), 13.26 (1H, с).

(*Z*)-4-(2-(4-Метоксибензоил)гидразино)-4-оксо-2-бутеновая кислота **105в**. Выход 93 %. Т. пл. 162-165 °С. ИКС, см⁻¹: 3320 (NH), 2720 (OH), 1722 (C=O), 1663 (I амид C=O), 1630 (C=C), 1606 (Ar), 1555 (II амид C=O), 1265 (C–O), 945 (OH), 838 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 3.82 (3H, с), 6.35 (1H, д, *J* = 12.6), 6.42 (1H, д, *J* = 12.1), 7.03 (2H, д, *J* = 8.4), 7.88 (2H, д, *J* = 8.4), 10.45 (1H, с), 11.40 (1H, с), 13.01 (1H, с).

(*Z*)-4-(2-(4-Хлорбензоил)гидразино)-4-оксо-2-бутеновая кислота **105г**. Выход 92 %. Т. пл. 183-185 °С. ИКС, см⁻¹: 3239 (NH), 2721 (OH), 1699 (C=O), 1672 (I амид C=O), 1624 (C=C), 1594, 1508 (Ar), 1543 (II амид C=O), 952 (OH), 850 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.34 (1H, д, *J* = 12.5), 6.40 (1H, д, *J* = 12.4), 7.55 (2H, д, *J* = 8.1), 7.9 (2H, д, *J* = 8.1), 10.62 (1H, с), 11.76 (1H, с), 13.11 (1H, с).

(*Z*)-4-(2-(4-Нитробензоил)гидразино)-4-оксо-2-бутеновая кислота **105д**. Выход 97 %. Т. пл. 182-183 °С. ИКС, см⁻¹: 3229 (NH), 2605 (OH), 1710 (C=O), 1679 (I амид C=O), 1635 (C=C), 1568 (II амид C=O), 1590 (Ar), 1523, 1346 (NO₂), 917 (OH), 837 (1,4-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.32 (1H, д, *J* = 12.1), 6.43 (1H, д, *J* = 11.9), 8.11 (2H, д, *J* = 8.2), 8.35 (2H, д, *J* = 8.4), 10.65 (1H, с), 10.97 (1H, с), 13.10 (1H, с).

3.3.7 Получение 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Методика синтеза (*E*)- и (*Z*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106** и **107**. Растворяли 0,01 моль соответствующей (*Z*)-4-(2-арилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **105** в 10 мл ДМФА, постепенно при перемешивании добавляли 1,1 мл (0,012 моль) хлорокиси фосфора, не допуская нагрева выше 40 °С, и выдерживали смесь при комнатной температуре в течение 20–120 минут. Далее реакционную смесь выливали в смесь воды и льда, при этом выпадал белый осадок – (*E*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106**. Осадок сразу отфильтровывали и промывали водой на фильтре. Оставшийся фильтрат выдерживали в течение 12 часов при

комнатной температуре. За это время выпадал осадок – (Z)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107**, который затем отфильтровывали и промывали водой на фильтре. В случае наличия в продукте примеси второго изомера проводили перекристаллизацию из этилового спирта. Информация о выходах продуктов представлена в таблице 2.6 (стр 62).

(E)-3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106а**. Т. пл. 191-193 °С. ИКС, см⁻¹: 2627, 2541 (ОН), 1714 (C=O), 1650 (C=C), 1604 (Ar), 1520 (C=N), 1262, 1175, 1022 (C–O–C), 964 (транс CH=CH), 927 (ОН), 688 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 6.94 (1H, д, J = 15.9), 7.47 (1H, д, J = 16.2), 7.61 (3H, м), 8.09 (2H, д, J = 8.4), 13.19 (1H, с). ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 122.96, 124.26, 127.09, 129.46, 129.55, 132.58, 162.32, 164.55, 165.94. МС (ESI) найдено: m/z 216.0530 [M]⁺ C₁₁H₈N₂O₃, вычислено: M = 216.0535.

(E)-3-(5-(n-Толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106б**. Т. пл. 208-211 °С. ИКС, см⁻¹: 2674, 2570 (ОН), 1685 (C=O), 1643 (C=C), 1518 (C=N), 1612, 1516 (Ar), 1279, 1215, 1093 (C–O–C), 970 (транс CH=CH), 826 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 2.39 (3H, с), 6.90 (1H, д, J = 15.9), 7.41 (2H, д, J = 7.6), 7.42 (1H, д, J = 16.1), 7.98 (2H, д, J = 8.2), 13.22 (1H, с).

(E)-3-(5-(4-Метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106в**. Т. пл. 237-238 °С. ИКС, см⁻¹: 2617, 2524 (ОН), 1715 (C=O), 1647 (C=C), 1617 (Ar), 1558 (C=N), 1264, 1231, 1178, 1090 (C–O–C), 986 (транс CH=CH), 926 (ОН), 832 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 3.84 (3H, с), 6.91 (1H, д, J = 16.2), 7.17 (2H, д, J = 8.1), 7.44 (1H, д, J = 16.2), 8.06 (2H, д, J = 8.1), 13.18 (1H, с).

Метод получения кислот **106г,д** описан в п. 3.3.12 .

(Z)-3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107а**. Т. пл. 155-158 °С. ИКС, см⁻¹: 2735, 2517 (ОН), 1712 (C=O), 1649 (C=C), 1604, 1513 (Ar), 1550 (C=N), 1217, 1184, 1022 (C–O–C), 814 (цис CH=CH), 927 (ОН), 684 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J, Гц): 6.69 (1H, д, J = 12.3), 6.92 (1H, д, J = 12.3), 7.63 (3H, м), 7.99 (2H, д, J = 7.9), 13.38 (1H, с).

(*Z*)-3-(5-(*n*-Толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107б**. Т. пл. 186-189 °С. ИКС, см⁻¹: 2585, 2507 (ОН), 1710 (C=O), 1647 (C=C), 1612, 1494 (Ar), 1553 (C=N), 1273, 1175, 1094 (C–O–C), 814 (цис CH=CH), 927 (ОН), 816 (цис CH=CH), 825 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.39 (3H, с), 6.66 (1H, д, *J* = 12.2), 6.88 (1H, д, *J* = 12.1), 7.44 (2H, д, *J* = 8.5), 7.88 (2H, д, *J* = 8.3), 13.23 (1H, с).

(*Z*)-3-(5-(4-Метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107в**. Т. пл. 190-191 °С. ИКС, см⁻¹: 2726, 2525 (ОН), 1721 (C=O), 1640 (C=C), 1610 (Ar), 1584 (C=N), 1265, 1217, 1175 (C–O–C), 814 (цис CH=CH), 929 (ОН), 836 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 3.84 (3H, с), 6.64 (1H, д, *J* = 12.5), 6.87 (1H, д, *J* = 12.4), 7.16 (2H, д, *J* = 8.5), 7.92 (2H, д, *J* = 8.5), 13.21 (1H, с).

(*Z*)-3-(5-(4-Хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107г**. Т. пл. 211-214 °С. ИКС, см⁻¹: 2652, 2590 (ОН), 1708 (C=O), 1645 (C=C), 1580 (C=N), 1604, 1507 (Ar), 1287, 1178, 1094 (C–O–C), 911 (ОН), 819 (цис CH=CH), 833 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.68 (1H, с, *J* = 12.6), 6.91 (1H, д, *J* = 12.3), 7.69 (2H, д, *J* = 8.4), 7.95 (2H, д, *J* = 8.4), 13.24 (1H, с).

(*Z*)-3-(5-(4-Нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **107д**. Т. пл. 265-266 °С. ИКС, см⁻¹: 2656 (ОН), 1697 (C=O), 1644 (C=C), 1607 (Ar), 1550 (C=N), 1520, 1351 (NO₂), 1278, 1175, 1089 (C–O–C), 820 (цис CH=CH), 933 (ОН), 854 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.73 (1H, д, *J* = 12.5), 6.97 (1H, д, *J* = 12.6), 8.22 (2H, д, *J* = 8.5), 8.45 (2H, д, *J* = 8.4), 13.24 (1H, с).

3.3.8 Методики синтеза производных 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот

Методика синтеза этиловых эфиров (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **108а,б**. К суспензии 0,014 моль соответствующей

(*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106** в 15 мл этилового спирта постепенно добавляли 1,5 мл (0,021 моль) хлористого тионила. Затем полученную смесь кипятили в течение 10 минут в случае субстрата **108a** и 30 минут для **108б**. При нагревании суспензия переходила в раствор. Далее реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, в результате чего из неё выпадал белый осадок. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этиловым спиртом на фильтре.

Эфир (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **108a**. Выход: 73 %. Т. пл. 89-91 °С. ИКС, см⁻¹: 1705 (C=O), 1648 (C=C), 1604, 1515 (Ar), 1547 (C=N), 1287 (C–O), 1243, 1050 (C–O–C), 750 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 1.28 (3H, т, *J* = 7.5), 4.25 (2H, кв, *J* = 7,2), 7,01 (1H, д, *J* = 15.9), 7.52 (1H, д, *J* = 15.9), 7.63 (3H, м), 8.12 (2H, д, *J* = 8.1).

Эфир (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **108б**. Выход: 76 %. Т. пл. 98-100 °С. ИКС, см⁻¹: 1708 (C=O), 1649 (C=C), 1613, 1511 (Ar), 1552 (C=N), 1279 (C–O), 1242, 1048 (C–O–C), 824 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.1), 2.40 (3H, с), 4.25 (2H, кв, *J* = 7,2), 6,96 (1H, д, *J* = 16.0), 7.42 (3H, м), 7.98 (2H, д, *J* = 8.0).

Методика синтеза первичных амидов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **109a,б**. К раствору 0,0046 моль соответствующей (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) акриловой кислоты **106** в 7 мл 1,4-диоксана приливали 0,5 мл (0,0069 моль) хлористого тионила. Затем по каплям добавляли 0,96 мл (0,0069 моль) триэтиламина. При этом исходная кислота полностью растворялась. Полученный раствор перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем добавляли 1,6 мл концентрированного водного раствора аммиака (25 % по массе) и перемешивали в течение ещё одного часа. Далее реакцию смесь выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой.

Амид (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **109a**. Выход 55 %. Т. пл. 198-203 °С. ИКС, см⁻¹: 3391, 3143 (NH₂), 1696 (I амид

C=O), 1654 (C=C), 1551 (C=N), 1523 (II амид C=O), 1287 (C–O), 1263, 1093 (C–O–C), 975 (транс CH=CH), 689 (монозамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 7.11 (1H, д, $J = 16.0$), 7.35 (1H, д, $J = 16.0$), 7.40 (1H, с), 7.62 (3H, м), 7.94 (1H, с), 8.04 (2H, д, $J = 7,8$).

Амид (E)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **1096**. Выход 57 %. Т. пл. 211–213 °С. ИКС, см^{-1} : 3395, 3137 (NH_2), 1695 (I амид C=O), 1654 (C=C), 1553 (C=N), 1525 (II амид C=O), 1288 (C–O), 1264, 1092 (C–O–C), 972 (транс CH=CH), 822 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.40 (3H, с), 7.08 (1H, д, $J = 15.9$), 7.30 (1H, д, $J = 15.9$), 7.43 (2H, д, $J = 7.5$), 7.55 (1H, с), 7.92 (3H, д, $J = 7.5$).

Методика синтеза ароматических амидов (E)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **111a** – д аналогична получению первичных амидов **109a,б**, но вместо раствора аммиака добавляли 0,0051 моль соответствующего ароматического амина и перемешивали в течение одного часа. Для очистки полученных амидов проводили перекристаллизацию из этилового спирта.

(E)-*N*-Фенил-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриламид **111a**. Выход 69 %. Т. пл. 196–199 °С. ИКС, см^{-1} : 3323 (NH), 1674 (I амид C=O), 1637 (C=C), 1599, 1516 (Ar), 1546 (II амид C=O), 1253, 1179 (C–O–C), 956 (транс CH=CH), 708, 691 (монозамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 7.11 (1H, т, $J = 7.4$), 7.35 (3H, м), 7.46 (1H, д, $J = 15.9$), 7.63 (3H, м), 7.72 (2H, д, $J = 7.8$), 8.05 (2H, д, $J = 7.3$), 10.53 (1H, с).

(E)-*N*-(*n*-Толил)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриламид **111б**. Выход 70 %. Т. пл. 157–162 °С. ИКС, см^{-1} : 3290 (NH), 1684 (I амид C=O), 1638 (C=C), 1598 (Ar), 1537 (II амид C=O), 1250, 1178 (C–O–C), 968 (транс CH=CH), 816 (1,4-дизамещение Ar), 705 (монозамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.26 (3H, с), 7.16 (2H, м), 7.30 (1H, д, $J = 16.3$), 7.43 (1H, д, $J = 16.2$), 7.63 (5H, м), 8.04 (2H, д, $J = 7.5$), 10.49 (1H, с).

(E)-*N*-(4-Метоксифенил)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриламид

111в. Выход 59%. Т. пл. 185-187 °С. ИКС, см⁻¹: 3364 (NH), 1678 (I амид C=O), 1634 (C=C), 1596, 1512 (Ar), 1534 (II амид C=O), 1263, 1225, 1168, 1034 (C-O-C), 984 (транс CH=CH), 837 (1,4-дизамещение Ar), 707, 688 (монозамещение Ar).

(*E*)-*N*-(3-Хлорфенил)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриламид **111г.** Выход 63%. Т. пл. 164-167 °С. ИКС, см⁻¹: 3352 (NH), 1673 (I амид C=O), 1637 (C=C), 1596 (Ar), 1551 (II амид C=O), 1267, 1176, 1013 (C-O-C), 960 (транс CH=CH), 879 (1,3-дизамещение Ar), 705 (монозамещение Ar).

(*E*)-*N*-(4-Нитрофенил)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриламид **111д.** Выход: 52 %. Т. пл. 180-185 °С. ИКС, см⁻¹: 3290 (NH), 1684 (I амид C=O), 1638 (C=C), 1598 (Ar), 1537 (II амид N-C=O), 1271, 1168, 1021 (C-O-C), 968 (транс CH=CH), 816 (1,4-дизамещение Ar), 705 (монозамещение Ar).

Методика синтеза нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **112а,б.** К раствору 0,0093 моль соответствующего первичного амида (*E*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **109** в 20 мл ДМФА постепенно добавляли 1,28 мл (0,014 моль) POCl₃ не допуская сильного нагревания (не более 40 °С). Далее реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение одного часа, после чего выливали на лёд. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой.

Нитрил (*E*)-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **112а.** Выход: 83%. Т. пл. 126-128 °С. ИКС, см⁻¹: 2224, 1547 (C=N), 1655, 1637 (C=C), 1610 (Ar), 1248, 1072 (C-O-C), 961 (транс CH=CH), 712 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.93 (1H, д, *J* = 15.9), 7.64 (3H, м), 7.88 (1H, д, *J* = 16.2), 8.08 (2H, д, *J* = 7.6).

Нитрил (*E*)-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **112б.** Выход 74 %. Т. пл. 137-140 °С. ИКС, см⁻¹: 2223, 1551 (C=N), 1640 (C=C), 1611, 1494 (Ar), 1294, 1092 (C-O-C), 961 (транс CH=CH), 834 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.40 (3H, с), 6.88 (1H, д, *J* = 16.2), 7.42 (2H, д,

$J = 7.5$), 7.81 (1H, д, $J = 16.3$), 7.95 (2H, д, $J = 7.6$).

3.3.9 Методика синтеза 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онон

Синтез 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онон **113a,б** проводили следующим образом. К суспензии 0,009 моль соответствующей (*E*)-2-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106** в 10 мл безводного 1,4-диоксана добавляли 2,26 г (0,0135 моль) КДИ. При нагревании до 50 °C начинал выделяться газ, а суспензия переходила в раствор. Нагревали в течение 30 минут. Затем добавляли *o*-фенилендиамин и кипятили в течение двух часов. Далее охлаждали реакционную массу и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и этиловым спиртом. Для очистки проводили перекристаллизацию из 1-бутанола

3-[(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он **113a**. Выход 62 %. Т. пл. 189-191 °C. ИКС, см^{-1} : 3338, 3203 (NH), 1667 (I амид C=O), 1601 (Ar), 1548 (II амид C=O), 1532 (C=N), 1277, 1127, 1032 (C–O–C), 840, 749, 707, 688 (1,2-дизамещение и монозамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.84 (2H, м), 5.30 (1H, м), 6.01 (1H, с), 6.89 (1H, м), 6.97 (3H, м), 7.62 (3H, м), 7.95 (2H, д, $J = 7.8$), 9.69 (1H, с). ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 37.6 (CH_2), 53.7 (CH), 121.5, 121.8, 121.9, 123.3, 124.8, 126.5, 129.5, 129.6, 132.1, 137.6 (Ar), 164.1, 166.8, 169.8 (C–O–C, C=O). Элементный анализ найдено (%): C, 66.18; H, 4.34; N, 18.14 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, вычислено (%): C, 66.66; H, 4.61; N, 18.29. МС (ESI) найдено: m/z 306.1111 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, вычислено: $M = 306.1117$.

3-[(5-(*n*-Толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он **113a**. Выход 65 %. Т. пл. 197-200 °C. ИКС, см^{-1} : 3334, 3200 (NH), 1665 (I амид C=O), 1600 (Ar), 1543 (II амид C=O), 1552 (C=N), 1274, 1171, 1092 (C–O–C), 827, 740, (1,4- и 1,2-дизамещение Ar). ЯМР ^1H (δ , м.д.; J , Гц): 2.43 (3H,с), 2.82 (2H, м), 5.28 (1H, м), 6.15 (1H, с), 6.88 (1H, м), 6.96 (3H, м),

7.46 (2H, д, $J = 8.0$), 8.02 (2H, д, $J = 8.1$), 9.72 (1H, с).

3.3.10 Методика синтеза 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановых кислот **115**

Синтез 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановых кислот **115a,б** проводили следующим образом. В стакан ёмкостью 50 мл помещали 0,0046 моль соответствующей (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты **106** и приливали 20 мл воды, далее приливали 2 мл гидразин-гидрата (35 % масс.), при этом кислота полностью растворялась. Далее прибавляли небольшое количество катализатора NiRa. При этом наблюдалось сильное вспенивание. Реакцию проводили при интенсивном примешивании. В случае если выделение газа прекращалось, для возобновления процесса добавляли небольшое количество катализатора или гидразин-гидрата. Процесс вели в течение полутора часов, затем реакционную смесь отделяли от катализатора и добавляли соляную кислоту до перехода раствора в кислую среду. При этом выпадал белый осадок, который отфильтровывали и тщательно промывали водой на фильтре.

3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановая кислота **115a**. Выход 72 %. Т. пл. 133-135 °С. ИКС, см⁻¹: 2683, 2586 (ОН), 1729 (C=O), 1578 (Ar), 1558 (C=N), 1292, 1190 (C–O–C), 931 (ОН), 709 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J , Гц): 2.81 (2H, т, $J = 6.9$), 3.14 (2H, т, $J = 6.9$), 7.50 – 7.65 (3H, м), 7.97 (2H, д, $J = 7.8$), 12.40 (1H, с).

3-(5-(*n*-Толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропановая кислота **115б**. Выход 80 %. Т. пл. 169-171 °С. ИКС, см⁻¹: 2730, 2583 (ОН), 1727 (C=O), 1572, 1499 (Ar), 1559 (C=N), 1300, 1196 (C–O–C), 923 (ОН), 820 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J , Гц): 2.39 (3H, с), 2.79 (2H, с), 3.12 (2H, с), 7.39 (2H, д, $J = 7.2$), 7.86 (2H, д, $J = 7.0$), 12.40 (1H, с).

3.3.11 Получение *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов

Методика синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116a** – д с применением хлорокиси фосфора. К раствору 0,0043 моль соответствующей (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **105** в 5 мл ДМФА при охлаждении на ледяной бане постепенно прибавляли 0,48 мл POCl₃ (0,0052 моль), так чтобы температура не превышала 10 °С. Далее смесь выдерживали 30 мин (20 минут для субстрата **105a**, 60 минут для **105г**), после чего выливали в воду со льдом. При этом выпадал белый осадок, который отфильтровывали и промывали водой на фильтре.

Методика синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116a** – д с применением этилхлорформиата. К суспензии 0,0085 моль соответствующей (*Z*)-4-(2-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **105** в 10 мл ацетона добавляли 1,53 мл (0,0111 моль) триэтиламина, при этом суспензия полностью переходила в раствор. Далее при интенсивном перемешивании постепенно добавляли 0,9 мл (0,0094 моль) этилхлорформиата, затем реакцию смесь выдерживали в течение 30 минут. Далее реакцию смесь выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали холодной водой и этиловым спиртом на фильтре.

N'-Бензоил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-он **116a**. Выход 58 %. Т. пл. 130-132 °С. ИКС, см⁻¹: 3497, 3346 (NH), 1799 (C=O), 1703 (C=N), 1650 (I амид C=O), 1598 (Ar), 1524 (II амид C=O), 1250, 1102 (C–O–C), 708 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.90 (1H, д, *J* = 5.6), 7.50 (2H, т, *J* = 7.5), 7.59 (1H, т, *J* = 7.5), 7.87 (2H, д, *J* = 8.1), 7.94 (1H, д, *J* = 5.6), 11.69 (1H, с). МС (ESI) найдено: *m/z* 216.0530 [M]⁺ C₁₁H₈N₂O₃, вычислено: *M* = 216.0535.

N'-(4-Метилбензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-он **116b**. Выход 81 %. Т. пл. 144-148 °С. ИКС, см⁻¹: 3357 (NH), 1789 (C=O), 1670 (C=N), 1654 (I амид C=O), 1608 (Ar), 1539 (II амид C=O), 1263, 1102 (C–O–C), 820 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.37 (3H, с), 6.92 (1H, д, *J* = 5.7), 7.30 (2H, д, *J* = 8.1), 7.79 (2H, д, *J* = 8.1), 7.93 (1H, д, *J* = 5.6), 11.59 (1H, с).

N'-(4-Метоксибензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-он **116в**. Выход 82 %. Т. пл. 152-155 °С. ИКС, см⁻¹: 3375 (NH), 1790 (C=O), 1685 (C=N), 1654 (I амид C=O), 1605, 1492 (Ar), 1526 (II амид C=O), 1249, 1177, 1096 (C–O–C), 826 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 3.83 (3H, с), 6.90 (1H, д, *J* = 5.6), 7.02 (2H, д, *J* = 8.9), 7.89 (2H, д, *J* = 8.9), 7.93 (1H, д, *J* = 5.6), 11.51 (1H, с).

N'-(4-Хлорбензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-он **116г**. Выход 76 %. Т. пл. 163-165 °С. ИКС, см⁻¹: 3308 (NH), 1801 (C=O), 1670 (C=N), 1649 (I амид C=O), 1595 (Ar), 1527 (II амид C=O), 1263, 1098 (C–O–C), 824 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.93 (1H, д, *J* = 5.6), 7.56 (2H, д, *J* = 8.5), 7.89 (2H, д, *J* = 8.1), 7.94 (1H, д, *J* = 5.6), 11.81 (1H, с).

N'-(4-Нитробензоил)-5-гидразонофуран-2(5*H*)-он **116д**. Выход 81 %. Т. пл. 180-183 °С. ИКС, см⁻¹: 3376 (NH), 1791 (C=O), 1689 (C=N), 1646 (I амид C=O), 1604 (Ar), 1535 (II амид C=O), 1527, 1348 (NO₂), 1282, 1096 (C–O–C), 822 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.96 (1H, д, *J* = 5.6), 7.95 (1H, д, *J* = 5.6), 8.08 (2H, д, *J* = 8.8), 8.32 (2H, д, *J* = 8.9), 12.07 (1H, с).

3.3.12 Получение 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот путём перегруппировки *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов

Методика получения (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **107а – д** путём перегруппировки *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116**. Растворяли при нагревании 0,008 моль соответствующего *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **116** в 30 мл толуола. Далее полученный раствор кипятили до выпадения густого осадка (порядка 90 мин.). После этого смесь охлаждали и отфильтровывали, промывали толуолом на фильтре.

Методика получения (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот **106а – д** путём изомеризации *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов **116**. Растворяли при нагревании 0,008 моль соответствующего *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **116** в 20 мл уксусной кислоты. Далее получен-

ный раствор кипятили в течение 4 часов. После этого смесь охлаждали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и этиловым спиртом на фильтре.

Информация о выходах полученных продуктов представлена в таблице 2.9 (стр 78). Данным способом были получены соединения **106г** и **106д**.

(*E*)-2-(5-(4-Хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106г**. Выход 65 %. Т. пл. 232-235 °С. ИКС, см⁻¹: 2590 (ОН), 1710 (C=O), 1642 (C=C), 1546 (C=N), 1600 (Ar), 1263, 1170, 1083 (C–O–C), 915 (ОН), 967 (транс CH=CH), 832 (1,4-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.96 (1H, д, *J* = 16.0), 7.46 (1H, д, *J* = 16.0), 7.71 (2H, д, *J* = 8.2), 8.14 (2H, д, *J* = 8.4), 13.27 (1H, с).

(*E*)-2-(5-(4-Нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота **106д**. Выход 64 %. Т. пл. 294-296 °С. ИКС, см⁻¹: 2670 (ОН), 1692 (C=O), 1644 (C=C), 1607 (Ar), 1527 (C=N), 1542, 1351 (NO₂), 1294, 1178, 1111 (C–O–C), 970 (транс CH=CH), 934 (ОН), 855 (1,4-замещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 7.00 (1H, д, *J* = 16.0), 7.48 (1H, д, *J* = 15.8), 8.21 (2H, д, *J* = 8.1), 8.36 (2H, д, *J* = 8.2), 13.20 (1H, с).

3.3.13 Методика синтеза фениламида (*Z*)-4-(2-бензоилгидразино)-4-оксо-2-бутеновой кислоты **117**

При небольшом нагревании растворяли 0,5 г (0.0023 моль) *N'*-бензоил-5-гидразинофуран-2(5*H*)-она **116а** в 8 мл изопропилового спирта, добавляли 0,22 г (0,0024 моль) анилина. Полученную смесь кипятили в течение двух часов. При охлаждении из смеси выпадал осадок, который отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Выход 45 %. Т. пл. 141-143 °С. ИКС, см⁻¹: 3290, 3246 (NH), 1680, 1648 (I амид C=O), 1600 (Ar), 1575, 1542 (II амид C=O), 694 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 6.33 (1H, д, *J* = 12.4), 6.52 (1H, д, *J* = 12.4), 7.06 (1H, т, *J* = 7.5), 7.30 (2H, т, *J* = 7.8), 7.49 (2H, т, *J* = 7.8), 7.58 (1H, т, *J* = 7.5), 7.62 (2H, д, *J* = 7.8), 7.89 (2H, д, *J* = 7.8), 10.58 (1H, с), 10.68 (2H, д, *J* = 12.1).

3.3.14 Методика синтеза *N'*-[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов **118**

К раствору 0,008 моль соответствующего *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-она **116** в 20 мл изопропилового спирта добавляли 0.95 г (0.0088 моль) *o*-фенилендиамин. Смесь кипятили в течение двух часов при этом из неё выпадал осадок и постепенно густел. Полученную смесь охлаждали, отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом на фильтре.

N'-[2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразид **118a**. Выход 63 %. Т. пл. 200-203 °С. ИКС, см⁻¹: 3237 (NH), 1673, 1643 (I амид C=O), 1605 (Ar), 1560, 1514 (II амид C=O), 1312 (C–N), 732 (1,2-дизамещение Ar), 692 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.51 (1H, дд, *J* = 22.8, *J* = 5.0), 2.77 (1H, дд, *J* = 15.0, *J* = 4.2), 4.13 (1H, м), 5.95 (1H, с), 6.64 (1H, т, *J* = 7.6), 6.77 (3H, м), 7.51 (2H, т, *J* = 7.5), 7.59 (1H, т, *J* = 7.5), 7.90 (2H, д, *J* = 7.8), 10.05 (1H, с), 10.33 (1H, с), 10.47 (1H, с).

4-Метил-*N'*-[2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразид **118б**. Выход 57 %. Т. пл. 210-213 °С. ИКС, см⁻¹: 3300 (NH), 1680, 1649 (I амид C=O), 1612 (Ar), 1536, 1515 (II амид C=O), 1308 (C–N), 835 (1,4-дизамещение Ar), 732 (1,2-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д., *J*/Гц): 2.37 (с, 3H), 2.51 (1H, дд, *J* = 23.5, *J* = 7.5), 2.76 (1H, дд, *J* = 15.0, *J* = 4.1), 4.12 (1H, м), 5.97 (1H, с), 6.63 (1H, т, *J* = 7.7), 6.75 (3H, м), 7.31 (2H, д, *J* = 7.5), 7.81 (2H, д, *J* = 8.1), 10.00 (1H, с), 10.34 (1H, с), 10.40 (1H, с).

4-Метокси-*N'*-[2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]-бензгидразид **118в**. Выход 64 %. Т. пл. 218-220 °С. ИКС, см⁻¹: 3279 (NH), 1682, 1670 (I амид C=O), 1607, 1508 (Ar), 1551, 1516 (II амид C=O), 1312 (C–N), 1268, 1179, 1027 (C–O–C), 846 (1,4-дизамещение Ar), 742 (1,2-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д., *J*/Гц): 2.48 (1H, дд, *J* = 23.5, *J* = 7.5), 2.76 (1H, дд, *J* = 16.0, *J* = 4.5), 3.83 (с, 3H), 4.12 (1H, м), 5.98 (1H, с), 6.64 (1H, т, *J* = 7.7), 6.77 (3H, м), 7.04 (2H, д, *J* = 8.5), 7.89 (2H, д, *J* = 8.5), 9.98 (1H, с), 10.33 (1H, с), 10.34 (1H, с).

4-Хлор-*N'*-[2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразид **118г**. Выход 64 %. Т. пл. 215-218 °С. ИКС, см⁻¹: 3197 (NH), 1682, 1668 (I амид C=O), 1600, 1503 (Ar), 1566, 1516 (II амид C=O), 1312 (C–N), 843 (1,4-дизамещение Ar), 738 (1,2-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д., *J*, Гц): 2.51 (1H, дд, *J* = 20.5, *J* = 8.6), 2.78 (1H, дд, *J* = 15.0, *J* = 4.0), 4.14 (1H, м), 5.93 (1H, с), 6.63 (1H, т, *J* = 7.8), 6.76 (3H, м), 7.59 (2H, д, *J* = 8.1), 7.92 (2H, д, *J* = 8.3), 10.09 (1H, с), 10.34 (1H, с), 10.58 (1H, с).

4-Нитро-*N'*-[2-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразид **118д**. Выход 59 %. Т. пл. 229-231 °С. ИКС, см⁻¹: 3187 (NH), 1681, 1675 (I амид C=O), 1593, 1498 (Ar), 1568, 1520 (II амид C=O), 1350 (NO₂), 1314 (C–N), 864 (1,4-дизамещение Ar), 741 (1,2-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д., *J*, Гц): 2.53 (1H, дд, *J* = 14.5, *J* = 8.6), 2.79 (1H, дд, *J* = 15.0, *J* = 4.0), 4.14 (1H, м), 5.91 (1H, с), 6.63 (1H, т, *J* = 7.8), 6.76 (3H, м), 8.12 (2H, д, *J* = 8.1), 8.35 (2H, д, *J* = 8.3), 10.20 (1H, с), 10.34 (1H, с), 10.86 (1H, с).

3.3.15 Методика дегидрирования производных 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она

Методика синтеза этил(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-илиден)ацетата **120б**. Растворяли при небольшом нагревании 1 г (0.0043 моль) этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата **102** в 15 мл толуола и добавляли 1.16 г (0.0047) хлоранила. Полученный раствор кипятили в течение двух часов. При охлаждении из реакционной смеси выпадала смесь этил(1,2-дигидро-2-оксохиноксалн-3-ил)ацетата **120а** и этил(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-илиден)ацетат **120б**. Полученный осадок отфильтровывали, промывали толуолом и небольшим количеством этилового спирта, сушили. Для получения индивидуального этил(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-илиден)ацетата **120б** полученную смесь продуктов перекристаллизовывали из 1-бутанола. Выход после перекристаллизации 69 %. Т. пл. 208-211°С. ИКС, см⁻¹: 3194 (NH), 1721 (C=O), 1686 (I амид C=O), 1617 (Ar), 1272, 1140, 1047 (C–O–C), 752 (1,2-дизамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д., *J*, Гц):

1,24 (3H, т, $J = 6.8$), 4.15 (2H, кв, $J = 7.3$), 5.50 (1H, с), 7.04 (3H, м), 7.38 (1H, д, $J = 8.0$), 11.05 (1H, с), 11.70 (1H, с).

Методика синтеза 3-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)хиноксалин-2(1*H*)-она **121**. Растворяли при нагревании 1 г (0.0033 моль) 3-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она **113a** в 20 мл толуола и добавляли 0.89 г (0.0036) хлоранила. Полученный раствор кипятили в течение двух часов. При охлаждении из реакционной смеси выпадал осадок, который отфильтровывали, промывали толуолом и небольшим количеством этилового спирта. Выход 66 %. Т. пл. 262-263 °С. ИКС, см⁻¹: 3266 (NH), 1685 (I амид C=O), 1604 (Ar), 1567 (C=N), 1070 (C–O–C), 724 (1,2-дизамещение Ar), 696 (монозамещение Ar). ЯМР ¹H (δ, м.д.; J , Гц): 3.78 (2H, с), 7.25 (1H, д, $J = 8.3$), 7.30 (1H, т, $J = 8.0$), 7.40 (1H, т, $J = 8.0$), 7.52 (1H, д, $J = 8.1$), 7.61 – 7.74 (3H, м), 8.11 (2H, д, $J = 8.1$), 10.77 (1H, с).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате исследования реакции циклизации *N*-арилмалеинамидов с использованием этилхлорформиата разработан удобный лабораторный способ получения *N*-арилмалеинимидов, имеющих преимущественно электроакцепторные заместители в ароматическом кольце. Показано влияние условий и строения субстрата на протекание конкурирующей реакции образования *N*-арил-изо-малеинимидов.

2. Разработан метод синтеза ариламинов (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)уксусной кислоты взаимодействием *N*-арилмалеинамидов и *o*-фенилендиамина, не требующий стадии получения *N*-арилмалеинимидов. Осуществлён синтез этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата реакцией моноэтилового эфира малеиновой кислоты и *o*-фенилендиамина.

3. На основе реакции циклизации (*Z*)-4-(*N'*-ароилгидразино)-4-оксо-2-бутеновых кислот разработан новый способ получения изомерно чистых (*E*)- и (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот с использованием хлорокиси фосфора при комнатной температуре в ДМФА, а также метод синтеза *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов с применением хлорокиси фосфора в ДМФА при температуре 0 – 10 °С или этилхлорформиата в ацетоне при комнатной температуре.

4. В результате изучения перегруппировки *N'*-ароил-5-гидразонофуран-2(5*H*)-онов установлено, что нагревание указанных соединений в толуоле приводит к селективному образованию (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, в уксусной кислоте – к получению (*E*)-изомеров этих кислот.

5. Осуществлён синтез ряда новых соединений различных классов: (*Z*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, амидов и нитрилов (*E*)-3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот, 3-[(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, *N'*-[2-(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетил]бензгидразидов.

6. Установлено, что *(E)*-3-(5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловая кислота и нитрил *(E)*-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловой кислоты проявляют флуоресцентные свойства с максимальной флуоресценцией при облучении светом в области ближнего ультрафиолета, а этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетат может быть использован в качестве эффективного ингибитора полимеризации олигомерного полибутадиена при производстве адгезионных присадок для дорожных битумов и компонента связующего состава для заводов абразивного инструмента.

Основные публикации автора по теме работы

1. Рожков, С.С. Производные малеиновой кислоты в синтезе 3-замещённых 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников, А.В. Колобов // Изв. РАН, Сер. хим. – 2014. – № 1. – С. 137-140.
2. Рожков, С.С. Синтез *N*-арилмалеинимидов с использованием этилхлорформиата / **С.С. Рожков**, К.Л. Овчинников, А.В. Колобов // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология. – 2013. – Т. 56, вып. 8. – С. 15-17.
3. **Рожков, С.С.** Синтез ариламидов и эфиров (1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)-уксусной кислоты на основе производных малеиновой кислоты / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Известия вузов. Сер. Химия и хим. технология. – 2013. – Т. 56, вып. 11. – С. 29-31.
4. Патент РФ № 2448086 5-[(*N'*-бифенил-4-карбонил)-гидразино]-5-оксопентановая кислота / **С.С. Рожков**, К.Л. Овчинников, А.В. Колобов, Г.И. Кострыкина, патентообладатель ФГБОУ ВПО ЯГТУ, дата приоритета 23.12.2010 г.
5. **Рожков, С.С.** Проблема изомеризации *N*-арилмалеинимидов при их синтезе / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы молодёжной научно-практической конференции «Альфред Нобель и достижения мировой науки и цивилизации за 110 лет», Казань. – 2011. – С. 82-83.
6. **Рожков, С.С.** Особенности синтеза *N*-арилмалеинимидов / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы IV Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2011», посв. 300-летию М.В. Ломоносова и Международному году химии, Москва. – 2011. – С. 25.
7. **Рожков, С.С.** Синтез 2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)-*N*-фенилацетамидов из 4-оксо-4-(фениламино)бут-2-еновых кислот / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы Всероссийской молодёжной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск. – 2012. – С. 98.
8. **Рожков, С.С.** Реакции с участием активированной двойной связи *N*-арилмалеинимидов и *N*-арилмалеинамидов / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников

// Материалы 65 научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль. – 2012. – С. 48.

9. **Рожков, С.С.** Синтез 3-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы III Всероссийской конференции по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013», СПб. – 2013. – С. 241.

10. **Рожков, С.С.** Дегидрирование этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалил-3)ацетата и 3-((5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-метил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она с применением хлоранила / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Сборник статей международной научно-практической конференции «Общество, наука и инновации», Ч. 2, Уфа: РИЦ БашГУ, – 2013. – С. 209-211.

11. **Рожков С.С.** Синтез 3-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)акриловых кислот / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непрерывных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов», СПб. – 2014. – С. 155.

12. Артемьев, Р.С. Синтез малеинимидов с использованием хлорангидридов карбоновых кислот / Р.С. Артемьев, **С.С. Рожков**, К.Л. Овчинников // Материалы 64 научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль. – 2011, С. 48.

13. Кузнецов, А.В. Оценка эффективности новых ингибиторов полимеризации при производстве малеинизированного полибутадиена / А.В. Кузнецов, **С.С. Рожков**, К.Л. Овчинников // Материалы 66 Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международн. Участием, Ч. 2, Ярославль. – 2013. – С. 381.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДМФА – *N,N'*- диметилформаид

TsOH – *n*-толуолсульфокислота

ДЦК – *N,N'*- дициклогексилкарбодииид

ДАДК – диэтилазодикарбоксилат

ТГФ – тетрагидрофуран

N-ММ – *N*-метилморфолин

ГБТА – гидроксигбензотриазол

КДИ – *N,N'*-карбонилдиимидазол

Морфо КДИ – *n*-толуолсульфонат 1-циклогексил-3-[2-(*N*-метилморфо-
лино)-этил]карбодииида

ПФК – полифосфорная кислота

MW – микроволновое излучение

N-МП – *N*-метил-2-пирролидон

ТЭА – триэтиламин

МС – масс-спектрометрия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 **Chandrasekhar, S.** Solvent Free *N*-Alkyl and *N*-Arylimides Preparation from Anhydrides Catalyzed by TaCl₅-Silica gel [Текст] / S. Chandrasekhar, M. Takhi, G. Uma // Tetrahedron Lett. – 1997. – Vol. 38, № 46. – P. 8089-8092.
- 2 **Zav'yalov, S.I.** Synthesis of *N*-aryl Derivatives of Succinimide and Phthalimide [Текст] / S.I. Zav'yalov, A.G. Zavozin, L.B. Kulikova, et al. // Pharm. Chem. J. – 1997. – Vol. 31, № 1. – P. 45-46.
- 3 **Akula, M.R.** A Convenient Synthesis of Hindered *N*-aryl Substituted Cyclic Amines [Текст] / M.R. Akula, G.W. Kabalka // Synth. Commun. – 1998. – Vol. 28, № 11. – P. 2063-2070.
- 4 **Santos, R.C.** Synthesis and photophysical properties of novel succinimidyl benzazole derivatives, evaluated by *Candida albicans* ATCC 10231 fluorescent staining [Текст] / R.C. Santos, N.V.S. Faleiro, L.F. Campo, et al. // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, № 23. – P. 3048-3053.
- 5 **Seijas, J.A.** Direct Synthesis of Imides from Dicarboxylic Acids using Microwaves [Текст] / J.A. Seijas, M.P. Va. Zquez-Tato, M.M. Matinez, et al. // J. Chem. Res. (S) – 1999. – № 7. – P. 420-421.
- 6 **Shell, T.A.** Microwave-Assisted Synthesis of *N*-Phenylsuccinimide [Текст] / T.A. Shell, J.R. Shell, K.A. Poole, et al. // J. Chem. Educ. – 2011. – Vol. 88, № 10. – P. 1439-1441.
- 7 **Reddy, P.Y.** Lewis Acid and Hexamethyldisilazane-Promoted Efficient Synthesis of *N*-Alkyl- and *N*-Arylimide Derivatives [Текст] / P.Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru, et al. // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62, № 8. – P. 2652-2654.
- 8 **Zhang-Gao Le** Organic Reactions in Ionic Liquids: Ionic Liquid-Promoted Efficient Synthesis of *N*-Alkyl and *N*-Arylimides [Текст] / Zhang-Gao Le, Zhen-Chu Chen, Yi Hu, et al. // Synthesis – 2004. – № 7. – P. 995-998.
- 9 **Mehta, N.B.** Maleamic and Citraconamic Acids, Methyl Esters, and Imides [Текст] / N.B. Mehta, A.P. Phillips, F. Fu, et al. // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 25, № 6. – P. 1012-1015.
- 10 **Wayland E. Noland** Access to Indoles via Diels-Alder Reactions of

2-Vinylpyrroles with Maleimides [Текст] / Wayland E. Noland, Nicholas P. Lanzatella, Lakshmanan Venkatraman, et al. // J. Het. Chem. – 2009. – Vol. 46, № 6. – P. 1154-1176.

11 **Cava, M.P.** *N*-Phenylmaleimide [Текст] / M.P. Cava, A.A. Deana, K. Muth // J. Org. Synth. Coll. – 1973. – Vol. 5. – P. 944.

12 **Garner, P.** Development of an Asymmetric Approach to the 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octane Moiety of Quinocarcin via Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions of Photochemically Generated Azomethine Ylides [Текст] / P. Garner, W.B. Ho, S.K. Grandhee, et al. // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56, № 20. – P. 5893-5903.

13 **Исаев, Р.Н.** Методы количественного определения малеинимидов. Монография [Текст] / Р.Н. Исаев. – Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2001. – 145 с.

14 **Matuszak, N.** Synthesis and in Vitro Evaluation of *N*-Substituted Maleimide Derivatives as Selective Monoglyceride Lipase Inhibitors [Текст] / N. Matuszak, G.G. Muccioli, G. Labar, et al. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, № 23. – P. 7410-7420.

15 **Shetgiri, N.P.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Succinimides [Текст] / N.P. Shetgiri, B.K. Nayak // Ind. J. Chem. – 2005. – Vol. 44B. – P. 1933-1936 .

16 **Kolyamshin, O.A.** 4-(3-Dialkylamino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)benzoic Acid Esters [Текст] / O.A. Kolyamshin, V.A. Danilov, N.I. Kol'tsov // Russian J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 393-396.

17 **Mizori, F.G.** Method for preparation of maleimides / F.G. Mizori, S.M. Dershem; Applicant. The Dexter Corporation (US); it is published 26.10.1999 // Pat. 5973166 US.

18 **Conley, N.R.** A New Synthetic Route to Authentic *N*-Substituted Aminomaleimides [Текст] / N.R. Conley, R.J. Hung, and C.G. Willson // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, № 11. – P. 4553-4555.

19 **Deshpande, S.R.** A Facile Synthesis of *N*-substituted Maleimides

[Текст] / S.R. Deshpande, S.P. Maybhate, A.P. Likhite, et al. // Ind. J. Chem. – 2010. – Vol. 49B. – P. 487-488.

20 **Paterson, M.J.** Convenient Preparation of *N*-Maleoyl Amino Acid Succinimido Esters using *N*-Trifluoroacetoxysuccinimide [Текст] / M.J. Paterson, I.M. Eggleston // Synth. Commun. – 2008. – Vol. 38, № 2. – P. 303-308.

21 **Cotter, R.J.** The Synthesis of *N*-Substituted Isomaleimides [Текст] / R.J. Cotter, C.K. Sauers, J.M. Whelan // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26, № 1. – P. 10-14.

22 **Randell, C.** Synthesis on *N*-alkylated Maleimides [Текст] / C. Randell, C. Turnbull, K.D. Turnbull // Synth. Commun. – 2000. – Vol. 30, № 8. – P. 1379-1388.

23 **Walker, A.M.** A High Yielding Synthesis of *N*-Alkylmaleimides Using a Novel Modification of the Mitsunobu Reaction [Текст] / A.M. Walker // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60, № 16. – P. 5352-5355.

24 **Theodoropoulos, S.** Isomaleimide and Isophthalimide Derivatives of Chromophors / S. Theodoropoulos; it is published 6.12.1988 // Pat. 4789742 US.

25 **Fruk, L.** The Electronic Effects on the Formation of *N*-arylmaleimides and Isomaleimides [Текст] / L. Fruk, D. Graham // Heterocycles. – 2003. – Vol. 60, № 10. – P. 2305-2313.

26 **Jha, A.** Derivatives of Aryl Amines Containing the Cytotoxic 1,4-Dioxo-2-butenyl Pharmacophore [Текст] / A. Jha, C. Mukherjee, A.K. Prasad, et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 1510-1515.

27 **Pyriadi, T.M.** Use of Acetyl Chloride-Triethylamine and Acetic Anhydride-Triethylamine Mixtures in the Synthesis of Isomaleimides from Maleamic Acids [Текст] / T.M. Pyriadi, H.J. Harwood // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36, № 6. – P. 821-823.

28 **Toshio, I.** 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolinium Chloride. Its Application to the Construction of Heterocycles through Dehydration Reactions [Текст] / I. Toshio, I. Tsutomu // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64, № 19. – P. 6989-6992.

- 29 **Corrie, J.E.** Product Diversity in Cyclisations of Maleamic Acids: the Imide-Isoimide Dichotomy [Текст] / J.E. Corrie, M.H. Moore, G.D. Wilson // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1996. – № 8. – P. 777-781.
- 30 **Haval, K.P.** Cyanuric Chloride: Decent Dehydrating Agent for an Exclusive and Efficient Synthesis of Kinetically Controlled Isomaleimides [Текст] / K.P. Haval, S.B. Mashke, N.P. Argade // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 5. – P. 937-942.
- 31 **Bakis, E.** Propanephosphonic Acid Anhydride-mediated Cyclodehydration of Maleic Acid Monoamides [Текст] / E. Bakis, A. Priksane, I. Klimenkovs // Synth. Commun. – 2013. – Vol. 43, № 19. – P. 2634-2640.
- 32 **Ismail, M.F.** Synthesis and some Reactions of *N*-Arylmaleisoimidium perchlorates [Текст] / M.F. Ismail, E.I. Enayat, F.A. Bassiouny, et al. // Acta chim. Hung. – 1991. – Vol. 128, № 3. – P. 365-373.
- 33 **Boeckman, R.K.** Diels-Alder Reactions of Cyclic Isoimidium Salts [Текст] / K.B. Boeckman, Y. Miller, T.R. Ryder // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, № 20. – P. 4524-4527.
- 34 **Skrifvars, M.** Synthesis of *N*-(2,5-dicarboxyphenyl)maleimide [Текст] / M. Skrifvars, H. W. Schmidt // Synth. Commun. – 1995. – Vol. 25, № 12. – P. 1809-1815.
- 35 **Constantinescu, M.** Computational Study of Maleamic Acid Cyclodehydration With Acetic Anhydride [Текст] / M. Constantinescu, D. Ivanov // Int. J. Quantum Chem. – 2006. – Vol. 106, № 6. – P. 1330-1337.
- 36 **Oishi, T.** Polymerization and Copolymerization of *N*-(Carboxyphenyl)maleimide [Текст] / T. Oishi, M. Iwahara, M. Fujimoto // Polym. J. – 1991. – Vol. 23, № 12. – P. 1409-1417.
- 37 **Brady K.** The Isoimide-Imide Rearrangement [Текст] / K. Brady, A. F. Hagarty // J. Chem. Soc., Perkin Trans 2. – 1980. – № 1. – P. 121-126.
- 38 **Rubinstein, H.** Reactions of 3-Carboxyacryloylhydrazines. Acid-Induced Rearrangement of Isoimaleimides [Текст] / H. Rubinstein, M. Parnarouskis // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 38, № 12. – P. 2166-2169.

- 39 **Brosse, N.** New Synthesis of 1,1-Substituted Hydrazines by Alkylation of *N*-Acyl- or *N*-alkyloxycarbonylaminophthalimide Using the Mitsunobu Protocol [Текст] / N. Brosse, M.F. Pinto, B. Jamart-Gregoire // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 14. – P. 4370-4374.
- 40 **Katritzky, A.R.** Comprehensive Heterocyclic Chemistry [Текст] / A.R. Katritzky. – Ramsden III Elsevier Ltd, 2008. – Vol. 5.
- 41 **Lee, Y.Z.** Soluble Electroluminescent Poly(phenylene vinylene)s with Balanced Electron- and Hole Injections [Текст] / Y.Z. Lee, X. Chen, S.A. Chen, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123, № 10. – P. 2296-2307.
- 42 **Tandon, V.K.** An Efficient One Pot Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles [Текст] / V.K. Tandon, R.B. Chhor // Synth. Commun. – 2001. – Vol. 31, № 11. – P. 1727-1732.
- 43 **Brain, C.T.** Novel Procedure for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from 1,2-Diacylhydrazines using Polymer-supported Burgess Reagent under Microwave Conditions [Текст] / C.T. Brain, J.M. Paul, Y. Loong, et al. // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40, № 16. – P. 3275-3278.
- 44 **Holla, B.S.** Synthesis and Antibacterial Studies of a New Series of 1,2-Bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-Bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes [Текст] / B.S. Holla, R. Gonsalves, S. Shenoy // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35, № 2. – P. 267-271.
- 45 **Kovalenko, S.N.** Recyclization of 2-imino-2H-1-benzopyrans by the action of nucleophilic reagents. Use of 2-(*N*-aroylhydrazono)coumarin-3-carboxamides for the synthesis of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)coumarins [Текст] / S.N. Kovalenko, K.M. Sytnik, V.M. Nikitchenko, et al. // Chem. Heterocycl. Compd. – 1999. – Vol. 35, № 2. – P. 167-170.
- 46 **Wang, X.** Synthesis of 2-(4-methoxyphenyloxyacetylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-oxadiazoles under Microwave Irradiation [Текст] / X. Wang, Z. Li, B. Wei, et al. // Synth. Commun. – 2002. – Vol. 32, № 7. – P. 1097-1103.
- 47 **Gutov, O.V.** 1,3,4-Oxadiazoles for Crystal Engineering. Convenient

Synthesis and Self-Assembly: Nonchiral Chains versus Chiral Helices [Текст] / O.V. Gutov // Cryst. Growth Des. – 2013. – Vol. 13, № 9. – P. 3953-3957.

48 **Le Berre, A.** Sur les dérivés acétylés des hydrazides cycliques, maléique et phtalique [Текст] / A. Le Berre, J. Godin, R. Garreau // C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C. – 1967. – Vol. 265. – P. 570-573.

49 **Bali, U.** Design and Synthesis of Potent Carboxylic Acid DGAT1 Inhibitors with High Cell Permeability [Текст] / U. Bali, O. Barba, G. Dawson, et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 824-828.

50 **Detert, D.** (*E*)-1,2-Bis(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethenes [Текст] / H. Detert, D. Schollmeier // Synthesis – 1999. – № 6. – P. 999-1004.

51 **Рулёв, А.Ю.** Аза-реакция Михаэля: достижения и перспективы [Текст] / А.Ю. Рулёв // Успехи химии. – 2011. – Том 80, вып. 3. – С. 211-232.

52 **Lubineau, A.** Reactivity of the Carbonyl Group in Water. Generation of Azomethine Ylides from Aqueous Formaldehyde: Michael Addition Versus Dipolar Trapping [Текст] / A. Lubineau, G. Bouchain, Y. Queneau // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1995. – № 19. – P. 2433-2437.

53 **Романенко, В.Д.** Синтез замещённых иминов 5,6-бензохиноксалин-2,3-дикарбоновой кислоты [Текст] / В.Д. Романенко, Н.Е. Кульчицкая, С.И. Бурмистров // Химия гетероциклических соединений. – 1973. – вып. 2. – С. 261-263.

54 **Kishikawa, K.** Stereoselective Synthesis of 2-Alkylamino-*N*-(2-alkylphenyl)succinimideconformers [Текст] / K. Kishikawa, I. Tsuru, S. Kohmoto, M. Yamamoto, et al. // Chem. Lett. – 1994. – № 9. – P. 1605-1606.

55 **Stolz, R.M.** Experimental and Theoretical Studies of Selective Thiol-Ene and Thiol-Yne Click Reactions Involving *N*-Substituted Maleimides [Текст] / R.M. Stolz, B.H. Northrop // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78, № 16. – P. 8105-8116.

56 **Guy, J.** Convergent Preparation and Photophysical Characterization of Dimaleimide Dansyl Fluorogens: Elucidation of the Maleimide Fluorescence

Quenching Mechanism [Текст] / J. Guy, K. Caron, S. Dufresne et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129, № 39. – P. 11969-11977.

57 **Jegelka, M.** α -Sulfonyl Succinimides: Versatile Sulfinate Donors in Fe-Catalyzed, Salt-Free, Neutral Allylic Substitution [Текст] / M. Jegelka, B. Plietker // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17, № 37. – P. 10417-10430.

58 **Gomez-Torres, E.** Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Maleimides Using a Chiral C₂-Symmetric Bis(2-aminobenzimidazole) as Recyclable Organocatalyst [Текст] / E. Gomez-Torres, D.A. Alonso, E. Gomez-Bengoa et al. // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, № 22. – P. 6106-6109.

59 **Chauhan, P.** Asymmetric Organocatalytic Addition Reactions of Maleimides: A Promising Approach Towards the Synthesis of Chiral Succinimide Derivatives [Текст] / P. Chauhan, J. Kaur, S.S. Chimni // Chem. Asian J. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 328-346.

60 **Li, X.** Chiral Amine Thiourea-Promoted Enantioselective Michael Addition Reactions of 3-Substituted Benzofuran-2(3H)-ones to Maleimides [Текст] / X. Li, S. Hu, Z. Xi // J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 75, № 24. – P. 8697-8700.

61 **Maulding, D.R.** Synthesis of 2,3-Quinolinedicarboxylic Acid [Текст] / D.R. Maulding // J. Het. Chem. – 1988. – Vol. 25, № 6. – P. 1777-1779.

62 **Maulding, D.R.** Method for the Preparation of Quinoline-2,3-dicarboxylic acid / D.R. Maulding; Applicant. American Cyanamid Company; it is published 12.07.1988 // Pat. 4757146 US.

63 **Балтрушис, Р.С.** Производные 1-арил-5-карбоксиметилгидантоина. Структура 1-фенил-2-тио-5-карбометоксиметилгидантоина [Текст] / Р.С. Балтрушис, З.-И.Г. Бересневичюс, И.М. Визгайтис и др. // Химия гетероциклических соединений. – 1981. – вып. 12. – С. 1669-1674.

64 **Романенко, В.Д.** Новый путь к ариламидам (1,2-дигидро-2-оксахинаксолил-3)уксусной кислоты [Текст] / В.Д. Романенко, Н.Е. Кульчицкая, С.И. Бурмистров // Химия гетероциклических соединений. – 1973. – вып. 2. – С. 264-266.

- 65 **Beyreuther, B.** Tetrahydroquinoxalines Acting as Bradykinin Antagonists / B. Beyreuther, M. Hahn, C. Kallus; it is published 25.11.2004. // Pat. 0235849 US.
- 66 **Okafor, C.O.** New Synthesis of Pyrrolobenzothiazine and Pyrrolobenzoxazine Ring Systems [Текст] / C.O. Okafor, M.U. Akpuaka // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1993. – № 1. – P. 59-161.
- 67 **Wagh, S.B.** Reactions of Cyclic Anhydrides: Part VII – Reductive Cyclisation of 2-Nitromaleanilates and 2-Nitrofumarilanilates, a New Synthesis of 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines [Текст] / S.B. Wagh, P. Balasubramanian, V. Balasubramanian // Ind. J. Chem. – 1982. – Vol. 21B. – P. 1071-1073.
- 68 **Shimo, T.** Efficient 2-Amino-2-thiazolin-4-ones or 2-Iminothiazolidin-4-ones Formation from Thioureas and Maleimides under Solvent-free Conditions [Текст] / T. Shimo, Y. Matsuda, T. Iwanaga et al. // Heterocycles. – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 1053-1058.
- 69 **Rudenko, R.V.** Reactions of *N*-Arylmaleimides with 3-Amino-1,2,4-triazole and 2-Aminobenzimidazole [Текст] / R.V. Rudenko, S.A. Komykhov, V.I. Musatov, et al. // J. Het. Chem. – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 888-895.
- 70 **Klimenkovs, I.** Maleic Diamide Polymerizable Surfactants. Applications in Emulsion Polymerization [Текст] / I. Klimenkovs, I. Zhukovska, I. Uzulina et al. // C. R. Chimie. – 2003. – Vol. 6. – P. 1295-1304.
- 71 **Klimenkovs, I.** Reactions of Maleisomides with Alcohols [Текст] / I. Klimenkovs, A. Zicmanis, I. Uzulina, et al. // J. Disp. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 119-128.
- 72 **Nagarathinam, R.** Polymaleamidehydrazides Synthesis by Ring-opening Polyaddition of *N,N'*-Bisomaleiride with Diamines [Текст] / R. Nagarathinam, S. Viswanathan // Polym. Bull. – 1986. – Vol. 16, № 2-3. – P. 147-151.
- 73 **Ivanov, D.** Polymaleamide–Polymaleimide Networks [Текст] / D. Ivanov, C. Gaina, C. Grigoras // J. Appl. Polym. Sci. – 2004. – Vol. 91, № 2. – P. 779-

788.

74 **Balasubramaniyan, V.** Reactions of o-Aminothiophenol with α,β -unsaturated Dicarbonyl Systems. Facile Synthesis of Benzothiazines and Benzothiazepines [Текст] / V. Balasubramaniyan, P. Balasubramaniyan, A.S.Shaikh // Tetrahedron. – 1986. – Vol. 42, № 10. – P. 2731-2738.

75 **Gorbunova, M.N.** Copolymerization of 2,2-Diallyl-1,1,3,3-tetraethylquanidinium Chloride with *N*-(4-Acetylphenyl)maleimide [Текст] / M.N. Gorbunova // Am. J. Polym. Sci. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 62-66.

76 **Gaina, C.** Synthesis and Characterization of Novel Organotin Carboxylate Maleimide Monomers and Copolymers [Текст] / C. Gaina, V. Gaina // Polym. Lett. – 2009. – Vol. 3, № 6. – P. 352-358.

77 **Hulubei C.** Maleimide Type Polymers Based on *N*-(3-acetoxy-4-carboxyphenyl)maleimide [Текст] / C. Hulubei, M Brumă // Rev. Roum. Chim. – 2006. – Vol. 51, № 7-8. – P. 743-752.

78 **Mantovani, G.** Design and Synthesis of *N*-Maleimido-Functionalized Hydrophilic Polymers via Copper-Mediated Living Radical Polymerization: A Suitable Alternative to PEGylation Chemistry [Текст] / G. Mantovani, F. Lecolley, L. Tao, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, № 9. – P. 2966-2973.

79 **Theato, P.** Functional Polymers by Post-Polymerization Modification: Concepts, Guidelines, and Applications [Текст] / P. Theato, H.-A. Klok. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2012. – 414 p.

80 **Yang, H.** Maleimide-containing polymer inverse opals: a new kind of reactive photonic structure with significant extendibility [Текст] / H. Yang, X. Li, Y. Lan, et al. // J. Mater. Chem. C. – 2013. – Vol. 1. – P. 6120-6128.

81 **Hall, D.J.** Synthesis and Post-polymerization Modification of Maleimide-containing Polymers by ‘Thiol-ene’ Click and Diels-Alder Chemistries [Текст] / D.J. Hall, H.M. Berghe, A.P. Dove // Polym. Int. – 2011. – Vol. 60, № 8. – P. 1149-1157.

82 **Konsulov, V.** Copolymerization of *N*-(Dichlorophenyl)maleimides with

- Methyl Methacrylate [Текст] / V. Konsulov, Z. Grozeva, J. Tacheva, et al. // J. Univ. Chem. Tech. Metall. – 2008. – Vol. 43, № 2. – P. 205-212.
- 83 **Tong, L.** Heat-resistant Poly(*N*-(1-phenylethyl)maleimide-co-styrene) Microspheres Prepared by Dispersion Polymerization [Текст] / L. Tong, X. Cui, W. Yang, et al. // J. Mater. Chem. – 2012. – Vol. 22. – P. 6697-6703.
- 84 **Bergman, S.D.** Mendable polymers [Текст] / S.D. Bergman, F. Wudl // J. Mater. Chem. – 2008. – Vol. 18. – P. 41-62.
- 85 **Chen, X.** New Thermally Remendable Highly Cross-Linked Polymeric Materials [Текст] / X. Chen, F. Wudl, A.K. Mal, et al. // Macromolecules. – 2003. – Vol. 36, № 6. – P. 1802-1807.
- 86 **Fink, J.K.** High Performance Polymers [Текст] / J.K. Fink. – NY, USA: William Andrew Inc., 2008. – 760 p.
- 87 **Schulz, B.** Aromatic Poly(1,3,4-oxadiazole)s as Advanced Materials [Текст] / B. Schulz, M. Bruma, L. Brehmer // Adv. Mater. – 1997. – Vol. 9, № 8. – P. 601-613.
- 88 **Mansoori, Y.** Thermally Stable Polymers Based on 1,3,4-Oxadiazole Rings [Текст] / Y. Mansoori, R. Sarvari, M.R. Zamanloo, et al. // Chin. J. Polym. Sci. – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 21-28.
- 89 Arselon withstanding fiber [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://arselon.by>.
- 90 **Романцов, В.** Надёжная защита для спасателей [Текст] / В. Романцов // Вестник Белнефтехима. – 2011. – Вып. 70, № 11. – С. 30-31.
- 91 **Winter, H.** 13C NMR Analysis of the Polymer Microstructure of a Cured Bis(maleimide)-Styrene Thermoset Resin [Текст] / H. Winter, G. P. M. van der Velden // Macromolecules. – 1992. – Vol. 25, № 17. – P. 4285-4289.
- 92 **Peng, Z.** Oxadiazole-Containing Conjugated Polymers for Light-Emitting Diodes [Текст] / Z. Peng, Z. Bao, M.E. Galvin // Adv. Mater. – 1998. – Vol. 10, № 9. – P. 680-684.
- 93 **Jin, S.-Ho** High-Efficiency Poly(p-phenylenevinylene)-Based Copolymers Containing an Oxadiazole Pendant Group for Light-Emitting

Diodes [Текст] / S.-Ho Jin, M.-Y. Kim, J.Y. Kim, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 126, № 8. – P. 2474-2480.

94 **Zhang, Y.** Polymers with Carbazole-Oxadiazole Side Chains as Ambipolar Hosts for Phosphorescent Light-Emitting Diodes [Текст] / Y. Zhang, C. Zuniga, S.-J. Kim, et al. // Chem. Mater. – 2011. – Vol. 23, № 17. – P. 4002-4015.

95 **Akcelrud, L.** Electroluminescent polymers [Текст] / L. Akcelrud // Prog. Polym. Sci. – 2003. – Vol. 28. – P. 875-962.

96 **Meng, H.** Novel Photoluminescent Polymers Containing Oligothiophene and m-Phenylene-1,3,4-oxadiazole Moieties: Synthesis and Spectroscopic and Electrochemical Studies [Текст] / H. Meng, W. Huang // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 13. – P. 3894-3901.

97 **Miguel, M.** Photophysics of Fluorene Copolymers Containing 1,3,4-Oxadiazole or 1,3,4-Oxadiazole and Carbazole Units [Текст] / M. Miguel, M.A. Ivaro, J. Ding, et al. // J. Phys. Chem. C. – 2010. – Vol. 114, № 33. – P. 14255-14260.

98 **Saegusa, Y.** Synthesis and Characterization of 1,3,4-Oxadiazole-Containing Polyazomethines [Текст] / Y. Saegusa, T. Koshikawa, S. Nakamura // J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. – 1992. – Vol. 30. – P. 1369-1373.

99 **Zhang, X.** Synthesis of Bismaleimides Bearing Electron-Donating Chromophores and Their Fluorescence Behavior during Copolymerization [Текст] / X. Zhang, Y.-H. Jin, H.-X. Diao, et al. // Macromolecules. – 2003. – Vol. 36, № 9. – P. 3115-3127.

100 **Nijegorodov, N.** Luminescence-laser Classification of Heteroaromatic and Aromatic Compounds [Текст] / N. Nijegorodov, R. Mabbs // Spectrochim. Acta Part A. – 2002. – Vol. 58, № 2. – P. 349-361.

101 **Jiang, X.** An Electroluminescent Device Made with a New Fluorescent Dye Containing 1,3,4-Oxadiazole [Текст] / X. Jiang, Y. Liu, H. Tian, et al. // J. Mater. Chem. – 1997. – Vol. 7. – P. 1395-1398.

- 102 **Chan, L.-H.** Optimization of High-Performance Blue Organic Light-Emitting Diodes Containing Tetraphenylsilane Molecular Glass Materials [Текст] / L.-H. Chan, R.-H. Lee, C.-F. Hsieh, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124, № 22. – P. 6469-6479.
- 103 **Lu, H.** Asymmetric 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Containing Naphthalene and Stilbene Units: Synthesis, Optical and Electrochemical Properties [Текст] / H. Lu, D. He // Spectrochim. Acta Part A. – 2014. – Vol. 124, № 24. – P. 91-96.
- 104 **Михайлов, И.Е.** Молекулярный дизайн электролюминесцентных материалов для органических светоизлучающих диодов (OLEDs) [Текст] / И.Е. Михайлов, Г.А. Душенко, Д.А. Стариков и др. // Вестник Южного научного центра РАН. – 2010. – Том 6, № 4. – С. 32-45.
- 105 **Phelan, J.C.** Cure Characterization in Bis(maleimide)/Diallylbisphenol A Resin by Fluorescence, FT-IR, and UV-Reflection Spectroscopy [Текст] / J.C. Phelan, C.S.P. Sung // Macromolecules. – 1997. – Vol. 30, № 22. – P. 6845-6851.
- 106 **Girouard, S.** Synthesis and Characterization of Dimaleimide Fluorogens Designed for Specific Labeling of Proteins [Текст] / S. Girouard, M.-H. Houle, A. Grandbois, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, № 2. – P. 559-566.
- 107 **Warnecke, A.** Synthesis and Biological Activity of Water-Soluble Maleimide Derivatives of the Anticancer Drug Carboplatin Designed as Albumin-Binding Prodrugs [Текст] / A. Warnecke, I. Fichtner, D. Garmann, et al. // Bioconjugate Chem. – 2004. – Vol. 15. – P. 1349-1359.
- 108 **Grosa, G.** Synthesis and Biological Activity of a Squalenoid Maleimide and Other Classes of Squalene Derivatives as Irreversible Inhibitors of 2,3-Oxidosqualene Cyclase [Текст] / G. Grosa, F. Viola, M. Ceruti, P. Brusa, et al. // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 29, № 1. – P. 17-23.
- 109 **Sahu, V.K.** Review Article on 1,3,4-Oxadiazole Derivatives and its Pharmacological Activities [Текст] / V.K. Sahu, A.K. Singh, D. Yadav // Int. J. ChemTech Res. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 1362-1372.

- 110 **Zou, X.-J.** Synthesis, Fungicidal Activity, and 3D-QSAR of Pyridazinone-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles [Текст] / X.-J. Zou, L.-H. Lai, G.-Y. Jin, et al. // J. Agric. Food Chem. – 2002. – Vol. 50, № 13. – P. 3757-3760.
- 111 **Cui, Z.-N.** Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazole Derivatives [Текст] / Z.-N. Cui, Y.-X. Shi, L. Zhang, et al. // J. Agric. Food Chem. – 2012. – Vol. 60, № 47. – P. 11649-11656.
- 112 **Das, A.C.** Effect of the herbicides oxadiazon and oxyfluorfen on phosphates solubilizing microorganisms and their persistence in rice fields [Текст] / A.C. Das, A. Debnath, D. Mukherjee // Chemosphere. – 2003. – Vol. 53. – P. 217-221.
- 113 **Belyk, K.M.** Potassium Salt of an HIV Integrase Inhibitor / K.M. Belyk, H.G. Morrison, P. Jones, et al.; Applicant. Merck & Co. INC (US); it is published 08.06.2006 // Pat. 2006/060730 WO.
- 114 **Kurasawa, Y.** A Facile Synthesis of 1-Aryl-3-heteroaryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines and Related Compounds with Antifungal Activity [Текст] / Y. Kurasawa, M. Muramatsu, K. Yamazaki, et al. // J. Het. Chem. – 1986. – Vol. 23, № 5. – P. 1391-1394.
- 115 **Su, D.-S.** 2-Quinoxalinone derivatives as bradykinin antagonists and novel compounds / D.-S. Su, M.C. Bock; Applicant. Merck & Co. Inc PO BOX 2000 (US); it is published 27.01.2005 // Pat. 2005/020591 US.
- 116 **Мамедов, В.А.** Новые и модифицированные классические методы синтеза хиноксалинов [Текст] / В.А. Мамедов, Д.Ф. Сайфина // Успехи химии. – 2010. – Том 79, вып. 5. – С. 395-415.
- 117 **Montalbetti, C.A.G.N.** Amide Bond Formation and Peptide Coupling [Текст] / C.A.G.N. Montalbetti, V. Falque // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61, № 46. – P. 10827–10852.
- 118 **Han, S.-Y.** Recent Development of Peptide Coupling Reagents in Organic Synthesis [Текст] / S.-Y. Han, Y.-A. Kim // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60, № 11. – P. 2447-2467.

- 119 **Преч, Э.** Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных [Текст] / Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер. – Пер. с англ. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.
- 120 **Десенко, С.М.** Азагетероциклы на основе ароматических неопределённых кетонов [Текст] / С.М. Десенко, В.Д. Орлов. – Харьков: Фолио, 1988. – 148 с.
- 121 **Колос, Н.Н.** Бензоилакриловая кислота в реакции с замещённым орто-фенилендиамином [Текст] / Н.Н. Колос, А.А. Тищенко, В.Д. Орлов и др. // Химия гетероцикл. соединений. – 2001. – вып. 10. – С. 1407-1414.
- 122 **Cunningham, H.C.** Synthesis of Benzo[b]-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane [Текст] / H.C. Cunningham, A.R. Day // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38, № 6. – P. 1225-1227.
- 123 **Титце, Л.** Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Пер. с нем. под ред. д.х.н. Ю.Е. Алексеева [Текст] / Л. Титце, Т. Айхер. – М.: Мир, 1999. – 704 с.
- 124 **Kurasawa, Y.** Tautomeric Behaviors of 3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)methylene-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines [Текст] / Y. Kurasawa, A. Takada // Heterocycles. – 1983. – Vol. 20, № 10. – P. 1917-1921.
- 125 **Индейкина, А.Е.** Формирование полимерных композиционных покрытий, наполненных флуоресцентными и фосфоресцентными пигментами [Текст] : Дис. ... к-та хим. Наук : 05.17.06 / Индейкина Анна Евгеньевна. – Ярославль, 2009. – 108 с.
- 126 **Цвет в промышленности** [Текст] / под ред. Р. Мак-Дональда: Пер. с англ. И.В. Пеневой, П.П. Новосельцева под ред. Ф.Ю. Телегина.. – М.: Логос, 2002. – 596 с.
- 127 **Рожков, С.С.** Оценка антиоксидантной активности соединений методом квантово химического моделирования [Текст] / С.С. Рожков, К.Л. Овчинников, А.М. Курманов, А.В. Колобов // Известия вузов. Сер. Химия и хим. технология. – 2011. – Том 54, вып. 10. – С. 100-101.

- 128 **Самоцветов, А.Р.** Способ получения аддуктов малеинового ангидрида с низкомолекулярными (со)полимерами / А.Р. Самоцветов, Н.П. Полуэктова, Н.А. Коноваленко и др.; Заявитель Воронежский филиал Гос. предприятия «НИИ СК им. Акад. С.В. Лебедева»; опубликован 27.07.2000 // Пат. 2153508 RU.
- 129 **Braslau, R.** Acyl Hydrazines as Precursors to Acyl Radicals [Текст] / R. Braslau, M.O. Anderson, F. Rivera, et al. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, № 27. – P. 5513-5523.
- 130 **Dymicky, M.** Preparation of *N*-Monoalkyl Maleates and *N*-Mono- and Dialkyl Fumarates [Текст] / M. Dymicky, R.L. Buchanan // Org. Prep. Proced. Int. – 1985. – Vol. 17, № 2. – P. 121-131.
- 131 **Беккер, Г.** Органикум [Текст] / Г. Беккер, В. Бергер, Г. Домшке и др. – Пер. с нем.: В 2-х томах. – М.: Мир, 1992. – Т. 2. – 474 с.
- 132 **Augustine, R.L.** Catalitic Hydroganation [Текст] / R.L. Augustine. – NY, USA: Marcel Deccer, 1965. – 155 p.

Приложение А



ООО «Предприятие «Дорос»
150040, г.Ярославль, пр-т Октября, 88
тел. (4852) 27-56-84, т/ф (4852) 73-70-21
www.doros.yaroslavl.ru, e-mail: doros@yaroslavl.ru

ПРОТОКОЛ

лабораторных испытаний

опытного образца ингибитора термоокисления полимеров

ЭТХА в процессе малеинизации полибутадиена.

27 марта 2014 г.

г. Ярославль

В рамках программы творческого сотрудничества в области синтеза новых эффективных ингибиторов термоокислительной полимеризации карбоцепных полимеров на кафедре «Аналитическая химия и контроль качества продукции» Ярославского государственного технического университета был синтезирован и передан в лабораторию ООО «Предприятие Дорос» образец новой антитермоокислительной присадки – этил(1,2,3,4-тетрагидро-2-оксохиноксалин-3-ил)ацетата (далее ЭТХА). Указанное соединение было испытано в качестве ингибитора термоокислительной полимеризации олигомерного полибутадиена в процессе его малеинизации при производстве адгезионных присадок для дорожных битумов и компонента связующего для заводов абразивного инструмента.

Эффективность ингибирования оценивалась путем определения качественных характеристик полученных малеинизатов в сравнении с показателями качества товарной продукции ООО «Предприятие Дорос», произведенной с использованием антиоксиданта Диафен ФП в оптимальной дозировке 0,25 % от массы полимера.

Синтез малеинизированных олигобутадиенов в присутствии ингибиторов осуществляли на лабораторной установке по методике, аналогичной промышленной технологии их получения на ООО «Предприятие ДОРОС».

Для проведения испытаний были использованы три уровня дозировки ЭТХА: молярно эквивалентная указанному содержанию Диафена ФП, вдвое большая и вдвое меньшая.

Эффективность использования ингибитора оценивали визуально по количеству твердых смолистых продуктов на стенках реактора, кислотному числу, вязкости полученного малеинизата, а также по степени адгезии битума марки БНД-60/90 к розовому граниту в присутствии синтезированной и промышленной присадок. Адгезионная добавка вводилась в количестве 0,54% (масс.). Оценка проводилась визуально по ГОСТ 11508-74. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика малеинизированного олигомерного полибутадиена

Ингибитор	Масс. содержание ингибитора в полимере, %	Количество смолистых отложений*	Показателя эффективности			
			КЧ, мг КОН/г	Масс. доля связанного МА, %	Условная вязкость по ВЗ-246 при 50 °С, сек.	Сцепление с гранитом (фр. 2-5 мм), Образец №
Без ингибитора	-	+++++	74.1	12.93	182	2-3
Диафен ФП	0.25	++	76.4	13.33	86	1
ЭТХА	0.13	++	76.5	13.34	106	1
	0.26	++	73.8	12.87	82	1
	0.52	+	71.3	12.44	80	1

*+ визуальная оценка количества смол пропорционально количеству знаков,

Заключение по результатам испытаний:

- 1) Применение ЭТХА позволяет получать продукты с высокими значениями КЧ и доли присоединённого МА, близкими к показателям промышленной присадки с Диафеном ФП.
- 2) Увеличение дозировки ЭТХА от 0.13 до 0.52 % от массы полимера приводит к некоторому снижению КЧ, а также к снижению смолообразования, что свидетельствует о влиянии этого соединения на процесс присоединения МА к полимеру.
- 3) Использование ингибиторов позволило получить продукты с примерно вдвое меньшей условной вязкостью по сравнению с присадкой без ингибиторов.
- 4) Оптимальная дозировка ЭТХА составляет 0.26 % от массы полимера, т. е. на уровне Диафена ФП. Условная вязкость продуктов, полученных при указанной дозировке ЭТХА, оказалась на 5 % ниже, чем при использовании Диафена ФП.
- 5) Введение в полибутадиен как Диафена ФП, так и ЭТХА значительно улучшает адгезионные свойства дорожного битума, а также снижает количество твёрдого налёта, образующегося на стенках реактора в ходе синтеза

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности вновь синтезированной добавки ЭТХА в качестве ингибитора термоокислительной полимеризации жидкого полибутадиена в процессе его малеинизации. Присадка обеспечивает достижение требуемых показателей качества продукта и может быть использована взамен Диафена ФП при условии организации ее промышленного производства с конкурентоспособной ценой на этот продукт.



Начальник лаборатории
ООО «Предприятие Дорос», к.т.н.

О.П.Карпов